

OSÓRIO LUÍS RANGEL DE ALMEIDA

**Papel da elevação dos níveis plasmáticos do peptídeo natriurético tipo B na mortalidade de pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST e função sistólica normal.**

BRASÍLIA

2013

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília. Acervo 1012746.

A447p Almeida, Osório Luís Rangel de.  
Papel da elevação dos níveis plasmáticos do peptídeo natriurético tipo B na mortalidade de pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST e função sistólica normal / Osório Luís Rangel de Almeida. -- 2013.  
xxix, 86 f. : il. ; 30 cm.

Tese (doutorado) - Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Ciências Médicas, 2013.  
Inclui bibliografia.  
Orientação: Andrei Carvalho Sposito.

1. Infarto do miocárdio. 2. Cardiologia. I. Sposito, Andrei, orientador. II. Título.

CDU 616.127-005.8

OSÓRIO LUÍS RANGEL DE ALMEIDA

**Papel da elevação dos níveis plasmáticos do peptídeo natriurético tipo B na mortalidade de pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST e função sistólica normal**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito

Linha de Pesquisa: Aspectos Clínicos, Epidemiológicos, Experimentais, Microbiológicos, Patológicos, Terapêuticos e Profiláticos das Doenças Crônico-Degenerativas.

Tema da Pesquisa: Fatores de risco no Infarto Agudo do Miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

BRASÍLIA

2013



**RELATÓRIO DE DEFESA DE TESE  
DOUTORADO**

Universidade de Brasília - UnB  
Decanato de Pesquisa e Pós-Graduação - DPP  
Secretaria de Administração Acadêmica - SAA

**1 - Identificação do Aluno**

Nome Osório Luis Rangel de Almeida	Matrícula 11/0093216
Curso Ciências Médicas	
Área de Concentração Ciências Aplicadas em Saúde	Código 7951
	Departamento FMD

**2 - Sessão de Defesa de Tese**

Título

"Papel da elevação dos níveis plasmáticos do peptídeo natriurético tipo B na mortalidade de pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento SDT e função sistólica normal."

**3 - Comissão Examinadora**

Nome	Função	Assinatura
ANDREI CARVALHO SPOSITO (Doutor)	Membro Externo vinculado ao programa (Presidente) Universidade Estadual de Campinas	
OTAVIO DE TOLEDO NOBREGA (Doutor)	Membro Interno vinculado ao programa UnB - Faculdade da Ceilândia	
RIVADAVIO FERNANDES BATISTA DE AMORIM (Doutor)	Membro Interno vinculado ao programa Faculdade de Medicina	
Otavio Rizzi Coelho (Doutor)	Membro Externo não vinculado ao programa Universidade Estadual de Campinas	
RAUL CAVALCANTE MARANHÃO (Doutor)	Membro Externo não vinculado ao programa Universidade de São Paulo	
LUCIANO JANUSSI VACANTI (Doutor)	Membro Externo não vinculado ao programa (Suplente) Instituto do Coração	

**4 - Resultado**

A Comissão Examinadora, em 14/10/2013 após exame da **Defesa de Tese** e arguição do candidato, decidiu:

- Pela aprovação da **Tese**  Pela aprovação da **Tese**, com revisão de forma, indicando o prazo de até 30 dias para apresentação definitiva do trabalho revisado.
- Pela reprovação da **Tese**  Pela reformulação da **Tese**, indicando o prazo de \_\_\_\_\_ para nova versão.

**Preencher somente em caso de revisão de forma:**

- O aluno apresentou a revisão de forma e a **Tese** foi aprovada.
- O aluno apresentou a revisão de forma e a **Tese** foi reprovada.
- O aluno não apresentou a revisão de forma.

Autenticação  
Presidente da Comissão Examinadora

14/10/13  
Data

Assinatura/Carimbo

Autenticação  
Coordenador do Curso

Ciente  
Aluno

14/10/13  
Data

Assinatura/Aluno

Este relatório não é conclusivo e não tem efeitos legais sem a aprovação do Decanato de Pesquisa e Pós-graduação da Universidade de Brasília.

**Aprovação do Decanato de Pesquisa e Pós-Graduação**

Decisão:

- Homologar

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Decano

## **DEDICATÓRIAS**

A meus pais Jahy França de Almeida (in memoriam) e Elça Rangel de Almeida que sempre se esforçaram e nunca mediram esforços para que nós conseguíssemos alcançar os objetivos aonde chegamos.

Aos meus irmãos Maria de Lourdes de Almeida Lawall, Jahy França de Almeida Filho, Luís Carlos Rangel de Almeida e José Carlos Rangel de Almeida que sempre nos estimularam e acreditaram em nosso trabalho.

## **À Thais Carvalho de Almeida**

Dedico este trabalho, principalmente, à minha esposa, uma grande mulher, companheira, fiel escudeira, tolerante, forte e que muito me ensinou na obstinação do fazer bem feito.

Vem nos acompanhando desde os idos e belos tempos dos bancos da nossa Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e nos sacrificados momentos quando passamos pela Universidade Federal do Rio de Janeiro por ocasião do nosso curso de Mestrado.

Sempre se mostrou tolerante nas dificuldades, nas perdas dos momentos de lazer e feliz convívio, nos estimulando e acreditando na importância do nosso crescimento intelectual e profissional.

A você minha querida Thais o meu amor, eterno reconhecimento e agradecimento.



Às minhas filhas Flávia, Paula/Zeca e Carla/Marcelo e ao meu neto Bruno,  
dedico também este nosso trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor Ely Toscano Barbosa, desde os tempos de escola, nos ensinando os caminhos da Medicina e da Cardiologia e que muito tem feito pelo ensino e pelo crescimento da Cardiologia.

Ao Professor Doutor Andrei Carvalho Sposito, nosso orientador, que muito acreditou na nossa capacidade de trabalho, possibilitou nosso ingresso neste grupo do Brazilian Heart Study, nosso agradecimento pela brilhante orientação, competência, compromisso, dedicação, interesse e preocupação com a nossa formação.

Ao Dr. Luiz Sérgio Carvalho pela sua dedicação e interesse na realização das análises estatísticas de nosso trabalho.

Ao Dr. José Carlos Quinaglia e Silva, nosso companheiro de muito tempo na caminhada diária pela Cardiologia sempre nos estimulando no crescimento científico e tecnológico, um dos responsáveis por termos alcançado este nosso objetivo.

Aos Doutores Ana Paula Rezende, Francisco Neves e Simone Santos que contribuíram para o bom andamento do "Brazilian Heart Study" e aos alunos e ex-alunos da Universidade de Brasília envolvidos nesta Coorte desde 2006, dedicados e incansáveis, dia e noite: Daniel Munhoz, Tiago Morato, Augusto Gurgel, Antônio Carlos Macedo, Riobaldo Cintra, Ana Laura Araújo, André Hideo Ono, Alison Alexandre, Bruno Alvarenga, Uelver Cintra, Natalie Camargo, Alexandre Anderson, André Japiassú, Luiza Pego, Guilherme Moura, Juliana de Pina Araújo, Marco Freitas, Fernando Souza, Naiara Viúdes, Lauro Bogniotti, Rodrigo Lobo, Frank Venâncio, Lara Romero Pereira, Carolina da Silveira Alves, Mário Nóbrega, Foncielli Fontana, Bruno Sakamoto, Meyrienne Almeida, Nestor Martins, Bruna Stéfany, Jessica Silvério, Lara Ribeiro e Carla Borges.

Ao Serviço de Cardiologia do Hospital de Base do Distrito Federal, local onde trabalhamos, que serviu de palco para a realização deste trabalho e aos pacientes incluídos na pesquisa, razão de todo o trabalho e cujos resultados poderão resultar no aprimoramento da linha de cuidados ao paciente portador de doença coronariana.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente colaboraram na realização deste trabalho, somos gratos.

## SUMÁRIO

Relatório de Defesa de Tese. ....	iii
Dedicatórias. ....	iv
Agradecimentos. ....	v
Sumário. ....	xi
Lista de abreviaturas. ....	xv
Lista das figuras. ....	
xix	
Lista das tabelas. ....	xxii
Resumo. ....	xxvi
Abstract. ....	xxviii
1 - Introdução. ....	1
1.1 - Peptídeos natriuréticos. ....	2
1.2 - BNP na insuficiência cardíaca. ....	6
1.3 - BNP no infarto do miocárdio. ....	9
1.4 - Ressonância magnética cardíaca. ....	11
2 - Justificativa. ....	16
3 - Objetivos. ....	23
4 - Material e métodos. ....	25
4.1 - Casuística. ....	26
4.2 - Delineamento do estudo. ....	27
4.3 - Análise laboratorial. ....	29
4.4 - Ressonância nuclear magnética cardíaca. ....	30
4.5 - Análise da ressonância magnética cardíaca. ....	31
4.6 - Análise estatística e tamanho amostral. ....	32
5 - Resultados. ....	34
5.1 - Características clínicas da população. ....	35
5.2 - Avaliação dos exames laboratoriais. ....	39
5.3 - Tratamento à população estudada. ....	40
5.4 - Análise do BNP. ....	42
5.5 - Análise da ressonância magnética cardíaca. ....	50
6 - Discussão. ....	55
6.1 - Características da população estudada. ....	56
6.2 - Avaliação dos exames laboratoriais. ....	57

6.3 - Tratamento da população estudada. ....	58
6.4 - Análise do BNP da população estudada. ....	59
7 - Conclusões. ....	62
8 - Referências bibliográficas. ....	64
9 - Apêndice. ....	71
- Tabela 21-Apêndice: Frequência do Delta-BNP dos pacientes incluídos no estudo em condição clínica Killip 1. ....	72
- Tabela 22-Apêndice: Testes de normalidade das variáveis BNP-D1, BNP-D2 e Delta-BNP. ....	73
- Tabela 23-Apêndice: Dados descritivos das variáveis BNP-D1, BNP-D2 e Delta-BNP. ....	73
- Tabela 24-Apêndice: Descrição das variáveis BNP em relação ao tratamento realizado (clínico, trombolítico ou angioplastia primária). ....	74
- Tabela 25-Apêndice: Descrição das variáveis BNP em relação ao tratamento realizado (clínico, trombolítico ou angioplastia primária). ,,,,,,,,,,.....	76
- Tabela 26-Apêndice: Descrição das variáveis BNP em relação ao tratamento realizado (clínico, trombolítico ou angioplastia primária). ....	76
- Tabela 27-Apêndice: Comparações múltiplas entre as variáveis BNP-D1, BNP-D2 e Delta-BNP e o tratamento realizado (clínico, trombolítico ou angioplastia primária). ....	77
- Tabela 28-Apêndice: Comparações múltiplas entre as variáveis BNP-D1, BNP-D2 e Delta-BNP e o tratamento realizado (clínico, trombolítico ou angioplastia primária). ....	78
- Tabela 29-Apêndice: Comparações múltiplas entre as variáveis BNP-D1, BNP-D2 e Delta-BNP e o tratamento realizado (clínico, trombolítico ou angioplastia primária). ....	78
10 - Anexos. ....	79
- Anexo A - Carta de Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. ....	80
- Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pacientes. ....	81
- Anexo C - Classificação Killip-Kimball. ....	83

- Anexo D - Escolaridade média da população brasileira, em anos de estudo e por faixa etária, entre 2001 e 2011. ....	84
- Anexo E - Anos de estudo da população brasileira, por faixa etária, nos anos de 1995 a 2007. ....	85
- Anexo F - Números da educação nos países da América do Sul segundo o IDH, IBGE, Pnud/ONU. ....	86

## **LISTA DE ABREVIATURAS**



AI .....Angina instável.  
 ANCOVA .....Análise de covariância.  
 ANOVA .....Análise de Variância.  
 ANP .....Peptídeo natriurético atrial.  
 A-NPR .....Receptor de peptídeo natriurético atrial.  
 Ap. ....Apêndice  
 ATC .....Angioplastia percutânea.  
 AVC .....Acidente vascular cerebral.  
 BNP .....Peptídeo natriurético cerebral.  
 BNP-D1 .....Dosagem de BNP no primeiro dia da internação.  
 BNP-D5 .....Dosagem de BNP no quinto dia da internação.  
 BNP-LI .....BNP-like immunoreactivity.  
 B-NPR .....Receptor de peptídeo natriurético cerebral.  
 cGMP .....Guanosina monofosfatase cíclica.  
 CKmB .....Creatinofosfoquinase, fração mB.  
 CNP .....Peptídeo natriurético.  
 Coorte MESA .....Multiethnic Study of Atherosclerosis.  
 Curva ROC .....Curvas de Características de Operação do Receptor  
 (Curvas ROC- Receiver Operating Characteristic).  
 D1 .....Primeiro dia de internação.  
 D5 .....Quinto dia de internação.  
 DAC .....Doença arterial coronária.  
 DATASUS .....Banco de Dados do Sistema Único de Saúde.  
 Delta-BNP .....Variação das dosagens do BNP entre o primeiro e o  
 quinto dia de internação  
 DM .....Diabetes mellitus.  
 DP .....Desvio padrão.  
 eco-3D .....Ecocardiograma tridimensional.  
 ET1 .....Endotelina 1.  
 FEVE .....Fração de ejeção de ventrículo esquerdo.  
 GTP .....Guanosina trifosfatase.

GUSTO IIb .....	The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries.
HbA1c .....	Hemoglobina glicada.
HDL .....	Lipoproteína de alta densidade.
HR .....	Taxa de risco.
HsCPR .....	Proteína C reativa ultrasensível.
IAMSSST .....	Infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST.
IC .....	Intervalo de confiança.
ICC .....	Insuficiência cardíaca congestiva prévia.
IMC .....	Índice de massa corpórea.
inTIME II .....	An Intravenous nPA for Treatment of infarcting Myocardium Early II Trial Substudy.
IS .....	Intensidade do sinal à ressonância magnética.
LDL .....	Lipoproteína de baixa densidade.
MACE .....	Morte súbita, reinfarto fatal ou não fatal e Angina Instável com hospitalização.
MIVE .....	Massa infartada ventricular esquerda.
MMP9 .....	Metaloproteinase da matriz extracelular 9.
MPO .....	Mieloperoxidase.
mRNA-ANP .....	Ácido ribonucleico mensageiro de peptídeo natriurético atrial.
mRNA-BNP .....	Ácido ribonucleico mensageiro de peptídeo natriurético cerebral.
MRproANP.....	Precursor de peptídeo natriurético atrial com sequência regional medial.
n .....	Número total de uma amostra.
NPs .....	Peptídeos natriuréticos.
NTproBNP .....	Precursor do BNP com aminoácidos em terminal N.
NYHA .....	New York Heart Association.
Odds Ratio .....	Razão de chance.
OR .....	Odds Ratio - Razão de chance.
p .....	Nível de significância.

PAD ..... Pressão arterial diastólica.  
 PAS ..... Pressão arterial sistólica.  
 PCR ..... Proteína C reativa.  
 pg/ml ..... Picogramas por mililitro.  
 R.C. .... Razão de chance.  
 receptores NPs ..... Receptores de peptídeos natriuréticos.  
 Registro GRACE ..... "Global Registry of Acute Coronary Events".  
 Relação E/A ..... Indicador de função diastólica de VE.  
 RNMC ..... Ressonância nuclear magnética cardíaca.  
 SCA ..... Síndrome coronariana aguda.  
 SES/DF..... Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.  
 ST2 ..... Receptor transmembrana de interleucina-1.  
 TFG ..... Taxa de filtração glomerular.  
 TIMP1 ..... Inibidor tecidual de metaloproteinase 1.  
 TNF- $\alpha$  ..... Fator de necrose tecidual alfa.  
 TNK ..... Tenecteplase.  
 t-PA ..... Ativador do plasminogênio tecidual.  
 VDFVE ..... Volume diastólico final de ventrículo esquerdo.  
 VDFVEi ..... Índice do volume diastólico final.  
 VE ..... Ventrículo esquerdo.  
 VSFVE ..... Volume sistólico final de ventrículo esquerdo.  
 VSFVEi ..... Índice do volume sistólico final.  
 ZPI ..... Zona peri infarto.  
 $\alpha$ -hANP .....  $\alpha$ -polipeptídeo natriurético atrial humano.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1- Região central perinuclear de uma fibra muscular atrial (rato) com a extensa malha das cisternas de Golgi associadas com os grânulos específicos atriais (ag)..	2
Figura 2- Estruturas dos peptídeos natriuréticos. Os aminoácidos identificados são comuns aos três hormônios.	4
Figura 3 - Modelo de estrutura e função dos peptídeos natriuréticos e seus receptores.	5
Figura 4 - Níveis de BNP-LI de 11 indivíduos normais e 39 pacientes com doença cardíaca. Os pacientes são classificados de acordo com a classificação da NYHA e a média $\pm$ DP em Cada grupo. *P<0,05, **P<0,01 comparados com os valores do grupo normal. †P<0,05, ‡P<0,01 comparados com o grupo classe I NYHA #P<0,05 comparado com o grupo classe II NYHA.	8
Figura 5 - Variação temporal dos níveis de BNP. Os níveis ao longo do tempo se dividem em dois padrões: monofásica e bifásica.	10
Figura 6 - Efeitos da infusão contínua do TNF- $\alpha$ na função ventricular in-vivo. A função ventricular foi estudada em camundongos que receberam implante intraperitoneal de infusão de solução osmótica contendo diluente (n=20) ou TNF- $\alpha$ . Após 15 dias as bombas de infusão foram removidas e os animais de experimentação foram mantidos em recuperação por igual período de 15 dias. A análise da função de VE foi realizada, a cada 5 dias em um tempo total de 30 dias. Foi analisado o percentual de encurtamento através a ecocardiografia.	14
Figura 7 - Efeitos da infusão contínua de TNF- $\alpha$ na histologia de ventrículo esquerdo.	15
Figura 8 - Estudo Grace. Mortalidade após alta hospitalar no intervalo entre 16 e 180 dias. Independente da apresentação da SCA a mortalidade pós-alta hospitalar permanece alta.	18
Figura 9 - Mortalidade pós-alta hospitalar dos pacientes com IAM e elevação do segmento ST ao eletrocardiograma BHS.	19

Figura 10 - Remodelamento ventricular pós-IAM .....	20
Figura 11 - Delineamento do "Brazilian Heart Study".....	29
Figura 12 - Distribuição dos pacientes em relação ao gênero. ....	35
Figura 13 - Características clínicas dos pacientes estudados com os fatores de risco para doença coronariana. ....	37
Figura 14 - Tratamento ministrado aos pacientes por ocasião da admissão ao hospital. ....	40
Figura 15 - Tempo entre os sintomas do IAM e admissão no estudo/coleta de sangue, em quartis. ....	44
Figura 16 - A - Redução dos níveis plasmáticos de BNP nos pacientes com Delta-BNP negativo e aumento dos níveis plasmáticos nos pacientes com Delta-BNP positivo. ....	45
Figura 16 - B - Redução dos níveis plasmáticos de BNP nos pacientes com Delta-BNP negativo e aumento dos níveis plasmáticos nos pacientes com Delta-BNP positivo. ....	45
Figure 17 - Regressão linear: BNP Dia 5 x BNP Dia 1 $R = 0.487$ ( $p < 0.001$ ).....	46
Figure 18 - Regressão linear: Delta-BNP x BNP Dia 1 $R = 0.035$ ( $p = 0,327$ ). ...	47
Figure 19 - Regressão linear: BNP Dia 5 x Delta-BNP $R = 0.893$ ( $p < 0.001$ ) ...	47
Figura 20 - Curva ROC na discriminação de MACE em 30 dias. ....	48
Figura 21 - Curva ROC na discriminação de MACE em 1 ano. ....	49
Figura 22 - Sobrevida livre de eventos (infarto fatal e não-fatal e morte súbita) em 1 ano, de acordo com Delta-BNP acima ou abaixo da mediana. ....	52

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Afinidade relativa dos receptores NPs.....	05
Tabela 2 - Classificação funcional Killip-Kimball. ....	26
Tabela 3 - Nível de escolaridade e renda dos pacientes estudados. ....	37
Tabela 5 - Teste "t" para igualdade de médias do nível de escolaridade dos PACi- entes estudados. ....	37
Tabela 6 - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados em relação ao gênero. ....	37
Tabela 7 - Distribuição dos pacientes estudados de acordo com o gênero, em relação à classe funcional (Killip) e ao tratamento ministrado. ....	38
Tabela 8 - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados de a- cordo com os valores acima e abaixo da mediana do Delta-BNP.....	38
Tabela 9 - Valores laboratoriais na admissão após o início dos sintomas de IAM (D1) e no 5º dia de internação (D5), estratificados pelo Delta-BNP....	39
Tabela 10 - Distribuição dos pacientes estudados de acordo com os valores a- cima e abaixo da mediana do Delta-BNP em relação ao tratamento mi- nistrado. ....	41
Tabela 11 - Resultado das comparações múltiplas entre o tipo de tratamento rea- lizado e as variáveis BNP (clínico, trombolítico ou angioplastia primá- ria). ....	42
Tabela 12 - Análise estatística dos dados descritivos da variável Delta-BNP. ..	43
Tabela 13 - Curva ROC na discriminação de MACE em 30 dias - Área sob a cur- va. ....	48
Tabela 14 - Curva ROC na discriminação de MACE em 1ano - Área sob a curva. .....	49
Tabela 15 - Dados não indexados à superfície corpórea obtidos através de resso- nância magnética cardíaca realizada no terceiro mês após o quadro de IAM – Delta-BNP versus VSFVE, VDFVE, MIVE, ZPI e FEVE: regres- são logística binária com VSFVE, VDFVE, MIVE e ZPI acima da medi-	



ana e FEVE abaixo da mediana como variáveis dependentes (n=60). .....	50
Tabela 16 - Dados indexados à superfície corpórea obtidos através de ressonância magnética cardíaca realizada no terceiro mês após o quadro de IAM – delta-BNP versus VSFVE, VDFVE, MIVE, ZPI e FEVE: regressão logística binária com VSFVE, VDFVE, MIVE e ZPI acima da mediana e FEVE abaixo da mediana como variáveis dependentes (n = 48). .....	51
Tabela 17 - Regressão logística binária considerando a incidência de MACE em 30 dias como variável dependente (n=150). .....	51
Tabela 18 - Valores da regressão de Cox e Kaplan Meier, com desfecho de eventos cardiovasculares (MACE – morte súbita e infarto fatal e não-fatal) em 1 ano (n=150). .....	53
Tabela 19 - Percentual de eventos cardiovasculares totais em 30 dias entre os grupos de acordo com o Delta-BNP. ....	53
Tabela 20 - Percentual de eventos cardiovasculares totais em 1 ano entre os grupos com o Delta-BNP abaixo e acima da mediana de 80 pg/dL. ....	54
Tabela 21-Apêndice - Frequência do Delta-BNP dos pacientes incluídos no estudo em condição clínica Killip 1. ....	71
Tabela 22-Apêndice - Testes de normalidade das variáveis BNP-D1, BNP-D2 e Delta- BNP. ....	72
Tabela 23-Apêndice - Dados descritivos das variáveis BNP-D1, BNP-D2 e Delta BNP. ....	72
Tabela 24-Apêndice - Descrição da variável foco BNP D5, tratamento clínico x TNK. ....	73
Tabela 25-Apêndice - Descrição da variável foco BNP D5, tratamento clínico x ATC. ....	74
Tabela 26-Apêndice - Descrição da variável foco Delta-BNP, tratamento clínico x ATC. ....	75

Tabela 27-Apêndice - Comparações múltiplas entre as variáveis BNP-D1, BNP-D5 e Delta-BNP e o tratamento realizado (clínico, trombolítico ou angioplastia primária). .....	76
Tabela28-Apêndice - Comparações múltiplas da variáveis BNP-D5 e o tratamento realizado (clínico x trombolítico e clínico x angioplastia primária). ....	77
Tabela 29-Apêndice - Comparações múltiplas da variável Delta-BNP e o tratamento realizado (clínico x angioplastia primária). .....	77

## **RESUMO**

Almeida, OLR. Papel da elevação dos níveis plasmáticos do peptídeo natriurético tipo B na mortalidade de pacientes com infarto do miocárdio com supradesnive-  
lamento do segmento ST e função sistólica normal [Tese]. Brasília, Universidade  
de Brasília, Faculdade de Medicina, 2013. 85 f.

Apesar do valor prognóstico do peptídeo natriurético cerebral (BNP) em pacientes com insuficiência cardíaca ser bem conhecido, existem poucas evidências sobre seu papel no contexto do infarto do miocárdio (IM). Conceitualmente, o estiramen-  
to atrial produzido pela sobrecarga ventricular no pós-infarto torna plausível a hi-  
pótese de que elevados níveis de BNP no pós-IM estejam associados a remode-  
lamento ventricular negativo e menor sobrevida. Pacientes consecutivos com IM  
com elevação do segmento ST (n=152) do *Brazilian Heart Study* foram acompa-  
nhados prospectivamente por 332 (300-349) dias. Nas primeiras 24h do início dos  
sintomas (D1) e no 5º dia (D5) foram avaliados os níveis plasmáticos do BNP e foi  
calculado o Delta-BNP (D5–D1). No 3º mês após o IM os pacientes foram subme-  
tidos à ressonância nuclear magnética cardíaca (RNM-c). Nos modelos de re-  
gressão logística e de Cox ajustados para sexo, idade e dose de estatina e diag-  
nóstico de diabetes mellitus, um Delta-BNP acima da mediana (80 pg/ml) foi as-  
sociado, respectivamente, a maior incidência de morte súbita e re-infarto fatal e  
não-fatal (MACE) em 30 dias (OR 10,88, IC95% 1,10–108, p=0,038) e em 1 ano  
(HR 2,51, IC95% 1,03–6,11, p=0,043). Além disso, em curvas ROC para discrimi-  
nação da incidência de MACE, o Delta-BNP se mostrou superior ao BNP no D1  
(Área sob a curva 0,72 p=0.031 vs 0,43 p=0.5). Consistentemente, pacientes com  
Delta-BNP maior que mediana apresentaram 3.14 vezes (1,01–9,75; p=0.048)  
mais chances de evoluir com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  
abaixo de 46,5% (mediana da FEVE no 3º mês) do que os pacientes com Delta-  
BNP menor que a mediana. Entretanto, o Delta-BNP não se associou significati-  
vamente com massa infartada ou com os volumes do VE ao final da sístole e di-  
ástole. Pacientes com maior variação do Delta-BNP entre a admissão e D5, após  
o infarto do miocárdico, se associaram a maior incidência de eventos cardiovas-  
culares em curto e longo prazo, o que pode potencialmente ser justificado pela  
pior FEVE apresentada nesse grupo de indivíduos.

Palavras chave: Peptídeo natriurético cerebral, Infarto agudo do miocárdio.

## **ABSTRACT**

Almeida, OLR. Brain natriuretic peptide (BNP) predicts short and long-term mortality following acute myocardial infarction. [Thesis]. Brasília: Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, 2013. 85 p.

Although the prognostic value of BNP in patients with heart failure is well known, there is only little evidence about their role in the context of myocardial infarction (MI). Conceptually, the atrial stretch produced by ventricular overload in post-MI makes plausible the hypothesis that high levels of BNP in after MI may be associated with shorter survival and negative ventricular remodeling. Consecutive patients with ST elevation MI (n = 152) from *Brazilian Heart Study* were followed prospectively for 332 (300-349) days. In the first 24 hours after the onset of symptoms (D1) and at day 5 (D5) we evaluated plasma levels of BNP and calculated Delta-BNP (D1-D5). At the third month after MI patients underwent cardiac magnetic resonance imaging (cMRI). In logistic regression and Cox models adjusted for sex, age, dose of statin and diagnosis of diabetes mellitus, a Delta-BNP above the median (80 pg/ml) was associated with higher incidence of sudden death and myocardial infarction (MACE) at 30 days (OR 10.88, 95% CI 1.10 to 108, p = 0.038) and at 1 year (HR 2.51, 95% CI 1.03 to 6.11, p = 0.043). In addition, in ROC curves for discrimination of the incidence of MACE, Delta-BNP showed superiority against BNP D1 (Area under the curve of 0.72 p=0.031 vs 0.43 p=0.5). Consistently, patients with Delta-BNP above the median were 3.14 times (95% CI 1.01 to 9.75, p=0.048) more likely of having left (left ventricular ejection fraction (LVEF) lower than median (46.5%)) than those with delta BNP below the median. However, Delta-BNP was not significantly associated with infarcted mass or end of diastolic and systolic LV volumes. Patients with greater elevation in BNP levels between admission and D5 after MI show an increased risk of cardiovascular events in short and long term, which may potentially be explained by worse LVEF presented by this group of individuals.

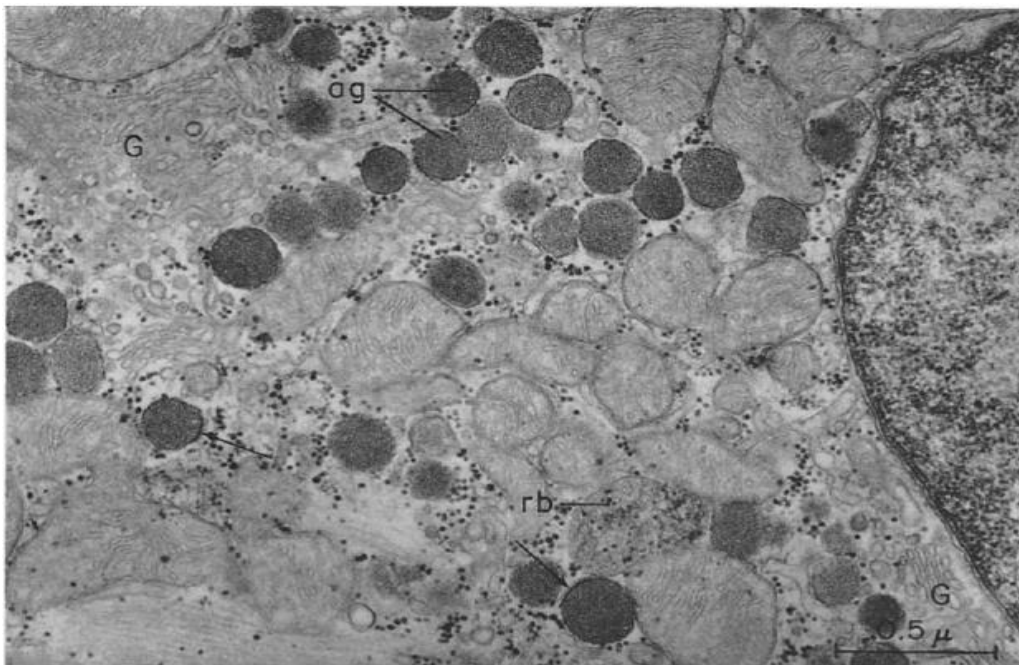
Keywords: Brain natriuretic peptide, acute myocardial infarction.

## **1 - INTRODUÇÃO.**

## 1.1 - PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS.

A descoberta dos peptídeos natriuréticos na década de 1980 tem provocado extremo interesse como peptídeos circulantes, nas suas propriedades natriuréticas, diuréticas, vasoreguladoras e a possibilidade de ocorrência de mecanismo humoral na regulação da funcionalidade e homeostase cardiocirculatória.

Esta linha de investigação teve início na década de 1950 com a identificação, através da microscopia eletrônica, de grânulos citoplasmáticos presentes nas células musculares dos átrios direito e esquerdo e ausente nas células musculares dos ventrículos de mamíferos (camundongos, hamsters, coelhos, cachorros, gatos), Figura 1, (1-2). Nos humanos, a identificação destes grânulos foi feita em auriculeta esquerda obtida durante cirurgia cardíaca de pacientes com estenose mitral. Estes grânulos, de morfologia esférica, com diâmetro médio de 0,25  $\mu$  (homem), se encontram agrupados, em grande concentração na região central do sarcoplasma localizados em um dos polos do núcleo celular, com conteúdo proteico, se assemelham, morfológica e histoquimicamente, àqueles presentes em células produtoras de hormônios polipeptídicos (3).



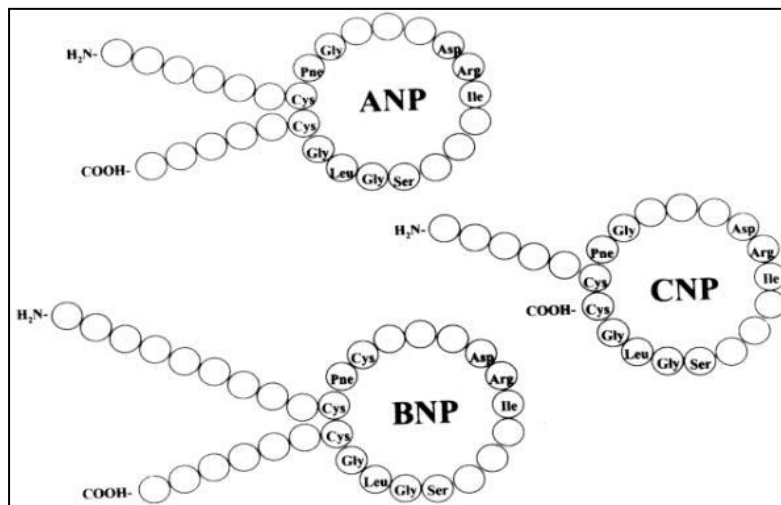
**Figura 1** - Região central perinuclear de uma fibra muscular atrial (rato) com a extensa malha das cisternas de Golgi associadas com os grânulos específicos atriais (ag). Vários grânulos apresentam espessamento assimétrico de suas membranas (seta). Um corpúsculo residual contendo material membranoso e partículas de glicogênio está marcado com rb. X 44.000. Jamieson JB, Palade GE. Specific Granules in Atrial Muscle Cells. J Cell Biol. 1964 oct;23:157-72 (2)



Um maior número de grânulos foi identificado nas fibras musculares da parede anterior do átrio direito e em menor quantidade nas células próximas ao “sulcus terminalis”. O estiramento das fibras musculares atriais através de um balão inflado dentro do átrio esquerdo de animal de experimentação provocou aumento da atividade das fibras atriais e um importante aumento do fluxo urinário (2, 4).

Estas observações sugeriram, à época, que estas estruturas granulares nos átrios apresentariam uma ação fisiológica à distância semelhante à renina, caracterizando o princípio diferenciado secretório (5) e propiciou a introdução de um novo conceito qual seja a função endócrina do músculo cardíaco dos mamíferos (6). A infusão de extrato de tecido atrial foi capaz de causar um aumento acentuado na concentração e na excreção urinária de sódio, cloro, potássio e um concomitante aumento do volume urinário (7).

O primeiro peptídeo isolado em estado puro e com sua sequência de 28 aminoácidos identificada, o  $\alpha$ -polipeptídeo natriurético atrial humano ( $\alpha$ -hANP), é produzido pelos átrios e possui potente ação natriurética, diurética e atividade vasorrelaxante, resultados obtidos consequente à sua injeção em animais de experimentação. A resposta máxima, a injeção de  $\alpha$ -hANP, se mostrou dose-dependente e causou um aumento de 20 vezes no débito urinário e de 30 vezes na excreção de sódio e cloro quando comparados à resposta obtida com a infusão de furosemide. A mesma dose de  $\alpha$ -hANP dobrou a da excreção de potássio e não se mostrou dose-dependente (8). Na sequência de investigações foi isolado um novo peptídeo. O peptídeo natriurético cerebral (BNP) que tem este nome por ter sido inicialmente isolado em homogeneizado de cérebro de porco. O BNP apresenta atividades semelhantes às do ANP, porém com a sequência diferente de seus 32 aminoácidos indicando genes independentes para cada um deles (9). Estes peptídeos se caracterizam por apresentarem, em suas moléculas, um anel de 17 aminoácidos fechados por uma ponte disulfídrica entre duas moléculas de cisteína. O ANP é um polipeptídeo que contém 28 aminoácidos e o BNP um polipeptídeo com 32 aminoácidos (10). Onze dos dezessete aminoácidos que compõem os anéis são comuns aos três tipos dos peptídeos conhecidos (ANP, BNP e CNP – figura 2) (11).



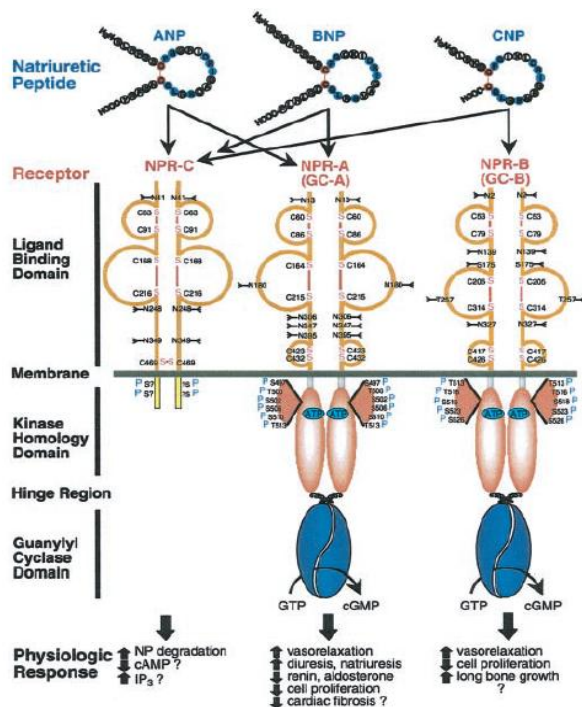
**Figura 2** - Estruturas dos peptídeos natriuréticos. Os aminoácidos identificados são comuns aos três hormônios. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart di-sease. *Am Heart J.* 1998 May;135(5 Pt 1):914-23 (11).

A regulação da expressão gênica do BNP é diferente da regulação do ANP. A secreção e a movimentação do mRNA-BNP mostrou-se mais rápida que do ANP em cultura de cardiomiócitos ventriculares estimulados pela hipertrofia (12).

O aumento dos níveis de mRNA-BNP e BNP ventriculares ocorreu de forma paralela e mais rápida do que o aumento dos níveis de ANP, não somente na região infartada como também nas regiões saudias, em animais de experimentação com infarto agudo do miocárdio, indicando uma mais rápida indução da expressão gênica do BNP em resposta à sobrecarga ventricular aguda (13).

Os peptídeos natriuréticos se ligam a receptores externos proteicos transmembrana encontrados nos tecidos alvo e são do tipo guanilato-ciclase (Figura 3). Em número de três, estes receptores possuem uma extensão extracelular onde o peptídeo se ligará, são inespecíficos e têm uma afinidade diferente para cada um dos peptídeos (14-15). O BNP tem quatorze vezes menos afinidade ao receptor C que o ANP e estes receptores estão presentes, em sua maioria, nos vasos e nos rins (Tabela 1). Esta baixa afinidade do BNP aos receptores C poderia ser uma das razões pelas quais o clearance plasmático do BNP é mais baixo que o clearance do ANP na circulação em humanos(15) (16-17).

O BNP tem ação natriurética por inibição do transporte de sódio nos túbulos coletores e ação vasodilatadora arterial e venosa (18). Atua no mecanismo renina-angiotensina-aldosterona diminuindo a secreção de renina na mácula densa, inibe



**Figura 3 -** Modelo de estrutura e função dos peptídeos natriuréticos e seus receptores. (15, 17)

a secreção de aldosterona na zona glomerulosa e atenua o efeito estimulador da angiotensina II na liberação de aldosterona (19).

O BNP é encontrado tanto nos átrios quanto nos ventrículos. No coração normal o conteúdo do BNP ventricular é bem menor e corresponde a 7,2% do encontrado nos átrios e 30% do total encontrado em todo o coração e, quando comparado com o ANP, o percentual de BNP é muito maior nos ventrículos (49%) que nos átrios (2,6%). No plasma de indivíduos normais esta relação foi de 16% do total ANP circulante (16, 20).

Este hormônio mostrou-se elevado em indivíduos saudáveis submetidos a exercício extremo, correlacionando-se com o achado de elevação de troponina, sugerindo a ocorrência concomitante de lesão celular miocárdica subclínica (21)

**Tabela 1 –** Afinidade relativa dos receptores NPs

Classes de receptores	Seletividade do ligante
A	ANP ≥ BNP >> CNP
B	CNP > ANP > BNP
C	ANP > CNP ≤ BNP

NP: Peptídeos natriuréticos. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. Am Heart J. 1998 May;135(5 Pt 1):914-23 (11).

Uma metanálise de 40 estudos prospectivos e de longo prazo revisando 87.474 participantes sendo 10.625 pacientes mostrou consistência e forte correlação do BNP com o risco de doenças do aparelho cardiocirculatório. O risco foi três vezes maior nos cardiopatas que apresentaram valor de BNP no 1/3 mais elevado em relação à linha basal de dosagem do hormônio quando comparado ao dos pacientes com o 1/3 mais baixo dos valores do BNP (22).

Os valores do BNP em pacientes livres de insuficiência cardíaca ou insuficiência renal constitui potencial marcador biológico para doenças do aparelho cardiocirculatório (23-24). Constitui forte preditor de mortalidade em pacientes maiores de 45 anos, em 07 anos de seguimento, com significativo aumento na prevalência dos fatores de risco e alterações ecocardiográficas (disfunção diastólica de ventrículo esquerdo) em correlação com os valores aumentados de BNP (23, 25).

A maioria dos fatores de risco para doenças do aparelho cardiocirculatório são mais prevalentes nos homens com idade acima de 60 anos (25-26). Em um subgrupo de um estudo coorte, com participantes sem história de doença do aparelho cardiocirculatório, sem doença estrutural cardíaca detectada e idade acima de 40 anos, os valores do BNP ajustados para a idade foram mais elevados nas mulheres que nos homens e estes valores apresentaram também aumento linear correlacionados com a idade para cada gênero (26).

## **1.2 - BNP NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.**

A insuficiência cardíaca tem alta prevalência e grande impacto na morbidade e mortalidade em todo o mundo sendo considerada, hoje, um grave problema de saúde pública. A insuficiência cardíaca descompensada é a apresentação frequente da insuficiência cardíaca e é responsável pelo grande número de internações hospitalares (27).

Dados norte-americanos revelam que há aproximadamente um milhão de internações por insuficiência cardíaca descompensada por ano, sendo a primeira causa de hospitalização na faixa etária acima de 65 anos. No Brasil a insuficiência

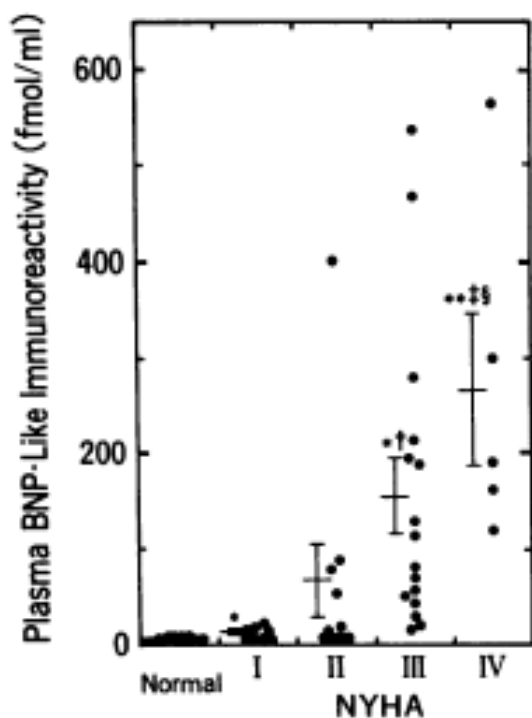
cardíaca descompensada é também causa muito frequente de internação hospitalar (27).

Cerca de 1/3 dos episódios de insuficiência cardíaca de início recente são, na grande maioria, consequentes a eventos de insuficiência coronária aguda. A isquemia miocárdica leva à disfunção ventricular e à insuficiência cardíaca em função da perda da massa de miocárdio contrátil (apoptose/necrose), por atordamento miocárdico, hibernação miocárdica, aumento de rigidez do músculo cardíaco isquêmico, remodelamento ventricular e posterior progressão destas alterações morfofuncionais. O átrio esquerdo, frente ao aumento da rigidez do ventrículo esquerdo, aumenta o seu volume e também a sua capacidade contrátil (28).

O BNP é encontrado na circulação de pacientes com insuficiência cardíaca com maior concentração nas células do músculo ventricular (64% em parede livre de ventrículo esquerdo e 23% na parede livre de ventrículo direito), com maior distribuição na porção subendocárdica de ventrículo esquerdo, local da parede ventricular sob maior tensão, stress e, provavelmente, secundário à remodelação ventricular (29-30).

Nos pacientes com insuficiência cardíaca os níveis tissulares de BNP atrial são semelhantes aos valores encontrados em indivíduos normais enquanto que o conteúdo ventricular é quase o dobro, correspondendo a 22% do BNP atrial. Considerando o peso tecidual, o valor do BNP ventricular corresponde a 52% do conteúdo total de BNP do coração. O conteúdo tecidual do ANP, nos pacientes com insuficiência cardíaca, também se mostra aumentado, entretanto, o valor do ANP ventricular se mostrou somente 2,7% maior que nos átrios e o conteúdo total de ANP ventricular correspondeu a 12% do total do coração (16).

Em trabalho pioneiro Mukoyama, estudando pacientes com doença cardíaca, identifica a significativa correlação entre a dosagem de BNP plasmático e os graus de insuficiência cardíaca de acordo com a classificação da “New York Heart Association (NYHA)”, (Classe I NYHA média de  $14,3 \pm 1,8$  fmol/l, Classe II NYHA  $68,9 \pm 37,9$  fmol/l, Classe III NYHA  $155,4 \pm 39,1$  fmol/l, Classe IV  $267,3 \pm 79,9$  fmol/l). Fica claro o aumento progressivo dos valores plasmáticos do BNP em relação à severidade da disfunção ventricular – figura 4. (16, 31)



**Figura 4** - Níveis de BNP-LI de 11 indivíduos normais e 39 pacientes com doença cardíaca. Os pacientes são classificados de acordo com a classificação da NYHA e a média  $\pm$  DP em cada grupo. \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$  comparados com os valores do grupo normal. † $P < 0,05$ , ‡ $P < 0,01$  comparados com o grupo classe I NYHA # $P < 0,05$  comparado com o grupo classe II NYHA. Mukoyama M, et al. J Clin Invest 1991;87(4): 1402-12 (22).

Na insuficiência cardíaca a análise comparativa dos valores do ANP apresentou boa correlação com os valores encontrados do BNP. Entretanto, houve grande variação na relação BNP/ANP plasmática quando correlacionada com o grau de severidade da insuficiência cardíaca. Nos indivíduos normais a relação BNP/ANP foi de 0,16, ao passo que nos pacientes com disfunção ventricular avançada, houve um aumento maior da excreção do BNP evidenciado pela relação BNP/ANP de 1,44 e 1,72 para as classes III e IV (NYHA) respectivamente (32).

Outra observação importante em relação à excreção dos peptídeos natriuréticos é que, nos pacientes com insuficiência cardíaca, o aumento do BNP foi muito maior (200 a 300 vezes) que o aumento da excreção do ANP (20 a 30 vezes), quando comparados a indivíduos normais. Estes achados indicam a importância significativa do BNP como um novo hormônio cardíaco da família dos peptídeos natriuréticos. (32).

A análise imunogenética do conteúdo tecidual ventricular normal evidencia maior quantidade de mRNA-BNP do que mRNA-ANP 70% e 3,5% respectivamente. Na insuficiência cardíaca por miocardiopatia dilatada, os níveis de aumento do BNP e do ANP plasmáticos podem atingir cifras de 522 e 235 fmol/ml, respectivamente, com o valor do mRNA-BNP ventricular atingindo o dobro do mRNA-

BNP atrial. Nesta condição a quantidade total do mRNA-BNP ventricular chega a 88% do total do coração e a do mRNA-ANP a 20% (16).

### **1.3 - BNP NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO.**

Vários estudos em pacientes com insuficiência coronária mostraram modificações na liberação dos peptídeos natriuréticos (ANP, N-ANP e BNP). Porém a liberação do BNP plasmático, secretado pelo coração e alcançando a circulação pelo seio coronariano, constitui forte, potente e independente preditor no prognóstico de eventos clínicos adversos na fase subaguda do infarto do miocárdio (30).

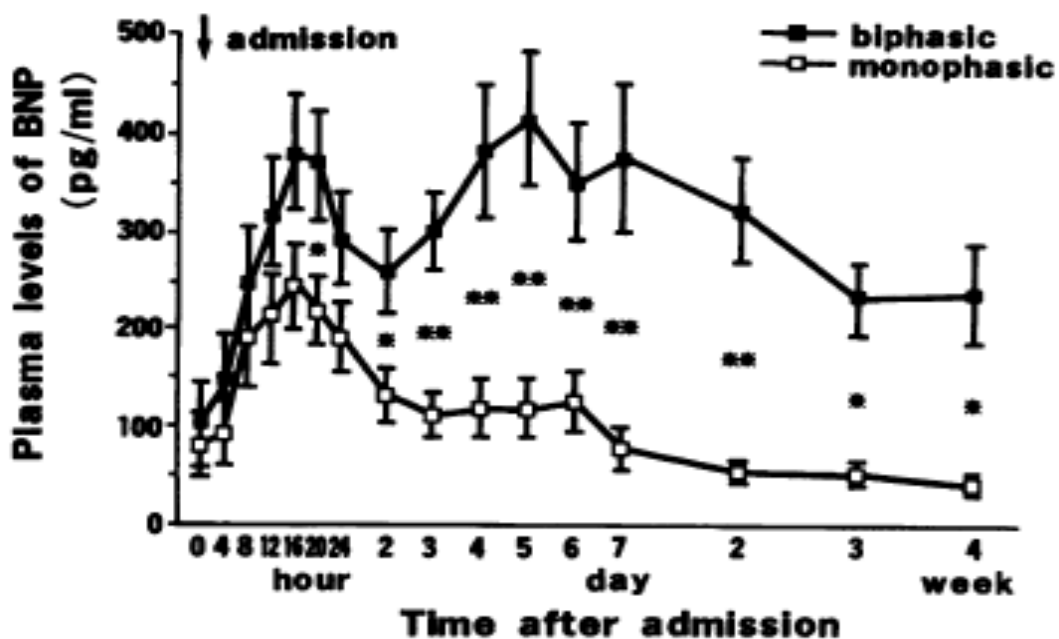
Nos pacientes com infarto agudo do miocárdio, o BNP é mais específico e mais sensível na detecção da redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ( $\leq 40\%$ ) ao ecocardiograma (33) e quando analisado em conjunto com a condição clínica de hipertensão arterial e com a classificação de Killip (30, 34). O valor plasmático do BNP, dosado em média no terceiro dia após quadro de infarto agudo do miocárdio, constitui um forte preditor neurohumoral de mortalidade enquanto que o valor do ANP se correlaciona melhor com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e com a necessidade de hospitalização (34).

Há forte correlação inversa entre BNP e disfunção sistólica de ventrículo esquerdo com os dados obtidos a partir de 7, 42 e 180 dias após o primeiro evento de infarto agudo do miocárdio e parede anterior de ventrículo esquerdo com presença de onda “q”, percentual de encurtamento circunferencial menor que 25% ao ecocardiograma e a redução da fração de ejeção à cintilografia miocárdica. A concentração do BNP plasmático circulante se mantém elevada em até pelo menos seis meses nos pacientes assintomáticos e que apresentam fração de ejeção de ventrículo esquerdo reduzida (35).

As curvas de variação temporal do BNP nas primeiras quatro semanas pós IAM apresentaram um valor de pico inicial em torno das doze horas após o início dos sintomas. A curva com padrão de onda bifásica além de apresentar um valor de pico inicial mais alto, manteve seus valores mais elevados durante as quatro primeiras semanas e apresentou uma segunda elevação em torno do quinto dia,

A curva com padrão de onda bifásica, mais frequentemente, se associou a infarto transmural anterior com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e valores de pico da CKmB mais altos, provavelmente associados a maior extensão e maior remodelamento ventriculares, secundários a um maior stress das paredes imposto pela massa infartada – Figura 5 (36).

Em outro estudo, também em pacientes com IAM, foi observada associação positiva entre os níveis plasmáticos de BNP e a incidência de dissincronia intraventricular e interventricular por distúrbio na condução do estímulo elétrico cardíaco. Ao mesmo tempo, os valores mais elevados na dosagem do BNP apresentaram forte correlação negativa com os parâmetros ecocardiográficos de fração de ejeção de ventrículo esquerdo e da relação E/A (indicador de função diastólica de VE) (37).



**Figura 5** – Variação temporal dos níveis de BNP. Os níveis ao longo do tempo se dividem em dois padrões: monofásica e bifásica. Os valores são apresentados em média  $\pm$  DP. \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$  para os padrões monofásicos versus difásicos. Morita E, et al. *Circulation*. 1993;88(1):82-91.(16)

#### 1.4 - Ressonância Nuclear Magnética Cardíaca.



O aumento da massa ventricular esquerda, desde as primeiras publicações dos resultados do “Framingham Heart Study”, constitui fator de risco para as doenças cardiovasculares. A hipertrofia ventricular esquerda identificada ao eletrocardiograma constitui importante sinal de prognóstico e preditor de doença coronariana manifesta (38).

No “Framingham Heart Study”, na população geral e em pacientes com idade acima de sessenta e cinco anos, a massa ventricular esquerda, quando avaliada pelo ecocardiograma módulo “M”, apresentou significativa correlação com a incidência de doença cardiovascular, mortalidade por doença cardiovascular e mortalidade por outras causas (39-40).

O cálculo da massa ventricular esquerda por método não invasivo, o ecocardiograma módulo “M”, inicialmente apresentou excelente coeficiente de correlação (0,96) com os valores obtidos por necropsia, entretanto, os exames ecocardiográficos selecionados, dependeram de um bom equipamento, de uma boa janela ecocardiográfica e da experiência do operador do equipamento (41-42).

Nas situações clínicas de insuficiência cardíaca reconhecida, o ecodoppler cardiograma bidimensional constitui exame não invasivo, seguro reprodutível e amplamente disponível. Permite estudo anatômico e funcional detalhados, permite a análise da função ventricular tanto direita quanto esquerda e possibilita a identificação e o grau de acometimento estrutural (28).

Entretanto a ecocardiografia, apesar do avanço de sua tecnologia com a introdução de novas técnicas de avaliação da função ventricular através do exame tridimensional, quando comparado com a ressonância magnética, ainda apresenta uma significativa diferença para menos, na avaliação dos volumes globais do ventrículo esquerdo em favor do segundo. Uma janela acústica difícil e a baixa taxa de resolução temporal dificultam o registro e a precisão das imagens em seus quadros diastólico e sistólico finais e, com isto, estas dificuldades constituem potenciais fortes de erro nas avaliações e nos cálculos dos índices de função cardíacos nos exames obtidos pelo ecocardiograma (43).

O ecocardiograma tridimensional (eco-3D), quando comparado à ressonância nuclear magnética cardíaca, subestima, significativamente, a avaliação dos volumes diastólico final e sistólico final de ventrículo esquerdo. Esta menor

acurácia ao ecocardiograma é decorrente da dificuldade na realização do traçado manual, da dificuldade de marcação das irregularidades das paredes dos ventrículos, da presença de doenças cardíacas coexistentes e em pacientes do sexo feminino (44).

A ressonância nuclear magnética cardíaca constitui padrão ouro na avaliação do volume atrial esquerdo. O aumento de átrio esquerdo constitui item importante na análise da função ventricular esquerda e constitui, também, fator de risco independente em pacientes portadores de diversas patologias cardíacas. O volume atrial esquerdo obtido através da realização do exame pelo eco-3D, apesar da praticidade, tem seus cálculos subestimados quando comparado com a ressonância nuclear magnética cardíaca. O cálculo do volume feito com a obtenção manual dos traçados com posterior compensação por “softwares” e as irregularidades das estruturas cardíacas com as alterações na contratilidade e na geometria das câmaras, constituem fatores importantes geradores dos erros nas medidas obtidas pela ecocardiografia (45).

Os sistemas de marcação das estruturas cardíacas semiautomáticos e o uso dos transdutores com a reconstrução tridimensional em tempo real contribuíram para a redução destas diferenças. Entretanto, a superioridade da ressonância ainda foi maior nos pacientes do sexo feminino e com doença cardíaca pré-existente. Por outro lado, a acurácia da fração de ejeção, razão entre os volumes diastólico e sistólico finais, pelo eco-3D, se apresenta elevada. Nesta razão entre os dois volumes, o erro sendo o mesmo entre as duas variáveis, faz com que as distorções encontradas sejam anuladas (44).

A ressonância magnética, no início de seu emprego na avaliação cardíaca, mostrou boa correlação com a ventriculografia por raios-X no estudo da motilidade das paredes de ventrículo esquerdo. Entretanto, a condição de projeção planar bidimensional da ventriculografia, conseqüente à superposição das imagens, dificulta a definição das paredes do ventrículo esquerdo. Diferentemente, a ressonância magnética cardíaca, por utilizar cortes tomográficos, aumenta a acurácia do exame e possibilita uma melhor avaliação não invasiva da função contrátil global e segmentar do ventrículo esquerdo (46). A cine-ressonância, pela sua alta sensibilidade em detectar alterações de perfusão de fluxo sanguíneo intramiocár-

dico, mostrou-se recomendada também, nos casos de suspeita de ruptura do músculo cardíaco (áreas de ausência de fluxo sanguíneo) (47).

A ressonância magnética, pelas suas características, possibilita excelente reprodutibilidade interestudos e é fundamental na análise dos dados de avaliação da função ventricular através das medidas do volume e da massa ventricular esquerdos na comparação com os dados obtidos através da ecocardiografia bidimensional (48) (49).

Esta reprodutibilidade, maior em indivíduos normais do que em pacientes portadores de doenças cardíacas, constitui condição fundamental na determinação da precisão de uma técnica quando da realização de exames de seguimento de pacientes portadores de doenças crônicas. É muito importante também, em projetos de pesquisas possibilitando sua utilização segura em amostras de menor tamanho (48).

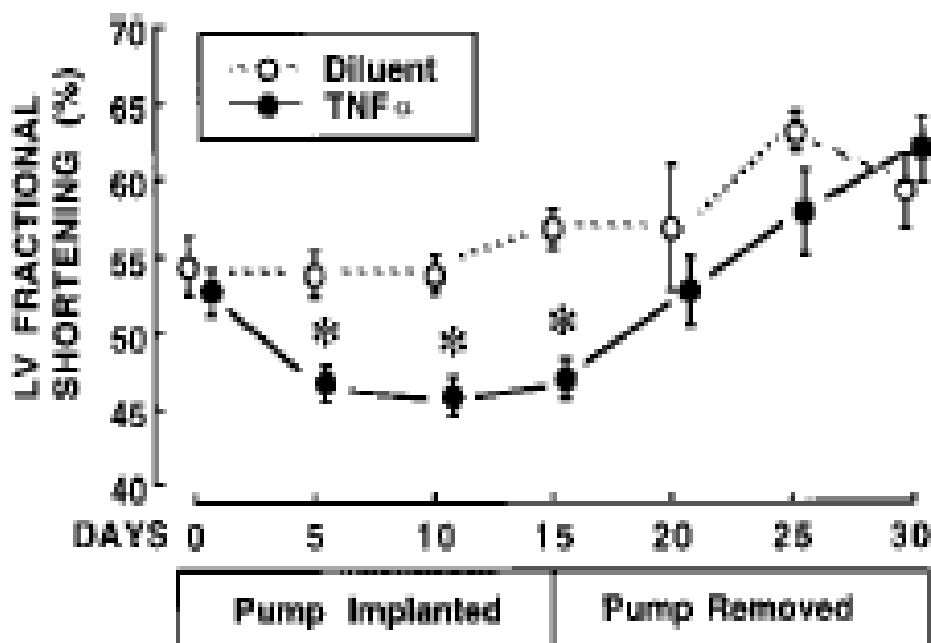
A ressonância nuclear magnética cardíaca supera o ecocardiograma e os estudos do coração pela medicina nuclear por não se limitar às dificuldades impostas por uma janela acústica ruim, pela atenuação provocada pelas mamas e pela avaliação indireta da geometria ventricular. Não se associa à exposição de radiação ionizante dos exames angiotomográficos e da medicina nuclear e não depende do uso de contrastes nefrotóxicos (50).

O estudo Coorte MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis) utilizou a ressonância magnética cardíaca no exame de indivíduos sem evidências clínicas de doença cardíaca. Esta análise identificou alterações nos parâmetros de função ventricular (massa ventricular esquerda, volume diastólico final, volume sistólico, fração de ejeção e débito cardíaco) correlacionadas com os fatores de risco cardiovascular (51).

A ressonância nuclear magnética cardíaca amplia seu espectro de emprego na avaliação cardiológica com a comprovação da elevada acurácia na resolução, sensibilidade e reprodutibilidade das medidas das dimensões das câmaras cardíacas e da massa ventricular esquerda através da aquisição de imagem em três dimensões com alta resolução e em tempo real (52-53). Novos avanços tecnológicos possibilitaram o seu uso, com grande sucesso, na realização de angiografias coronarianas não invasivas sem perda da qualidade das imagens (54).

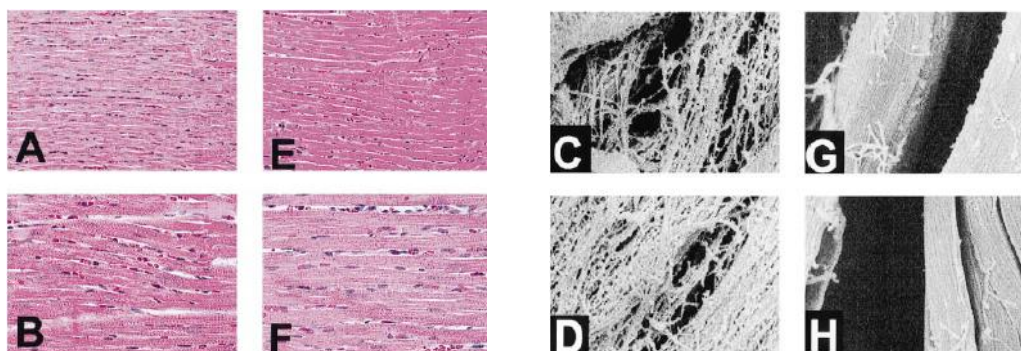
Através do emprego de contrastes paramagnéticos esta nova tecnologia, com aprimoramento na obtenção das imagens, tem permitido melhorar o estudo das alterações da contratilidade ventricular esquerda difusamente comprometida e da contratilidade segmentar das paredes ventriculares submetidas a processos isquêmicos tanto fixos quanto transitórios (55).

Através da ressonância magnética foi possível precisar o efeito sobre os parâmetros de função e de remodelamento ventriculares consequente ao uso de bloqueadores biológicos anti-TNF-  $\alpha$  (Figura 6 e 7) (27) (56) (57-58) (59) (60) (61).



**Figura 6** - Efeitos da infusão contínua do TNF- $\alpha$  na função ventricular in vivo. A função ventricular foi estudada em camundongos que receberam implante intraperitoneal de infusão de solução osmótica contendo diluente (n=20) ou TNF- $\alpha$ . Após 15 dias as bombas de infusão foram removidas e os animais de experimentação foram mantidos em recuperação por igual período de 15 dias. A análise da função de VE foi realizada, a cada 5 dias em um tempo total de 30 dias. Foi analisado o percentual de encurtamento através da ecocardiografia. Bozhurt et al. Circulation ;97:1382-91 (55).

A ressonância nuclear magnética cardíaca é considerada padrão-ouro na acurácia e na reprodutibilidade no que concerne à avaliação de volumes, massas e movimento parietal ventricular. É útil na avaliação etiológica e para medidas de volume quando o ecocardiograma não for conclusivo.



**Figura 7** - Efeitos da infusão contínua de TNF- na histologia de ventrículo esquerdo. A morfologia foi examinada na coloração hematoxilina-eosina. A e B, estrutura de animais que receberam infusão contínua de diluente. E e F, microfotografia de animais que receberam infusão de TNF- $\alpha$ . C e D microfotografia eletrônica de animais que receberam infusão de diluentes. G e H microfotografia eletrônica de animais tratados com infusão de TNF- $\alpha$ . Bozhurt et al. *Circulation* ;97:1382-91 (55).

A técnica de realce tardio, utilizando o gadolínio como contraste, fornece informações sobre áreas de edema, fibrose ou cicatrizes na investigação de pacientes com quadros de insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio (28).

Em um subproduto do estudo MESA, a análise do coração, através da ressonância nuclear magnética cardíaca, mostrou significativa correlação do marcador inflamatório, a Proteína “C” Reativa. Esta correlação se fez presente com a massa ventricular esquerda em indivíduos de ambos os sexos e com a contratilidade segmentar em indivíduos do sexo masculino. Todos assintomáticos e sem alterações clínicas de insuficiência cardíaca ou de doença coronariana (62).

## **2 - JUSTIFICATIVA.**

Em consonância com a maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, as últimas informações disponíveis do Banco de Dados do Sistema Único de Saúde, dados sobre a saúde do Brasil (DATASUS), mostram que as doenças do aparelho circulatório são as que apresentam maior mortalidade no Brasil - 326.371 óbitos -. Este valor equivale a 28,7% de todos os óbitos ocorridos no ano de 2010.

Com base nestas últimas informações disponíveis pelo DATASUS, o infarto agudo do miocárdio (IAM) foi responsável por 7,4% (84.325) dos óbitos no Brasil em 2010, representando 25,8% dos óbitos por doenças do aparelho circulatório, sendo a principal causa isolada de morte no país (63-64). Paralelamente estimam-se ainda em 200 mil a 300 mil casos anuais de IAM (65-66).

No Distrito Federal, do total de 10.851 óbitos em 2010, 27,6% (2.990) foram por doenças do aparelho circulatório e destes, 637 (21,3%) foram por infarto agudo do miocárdio (63).

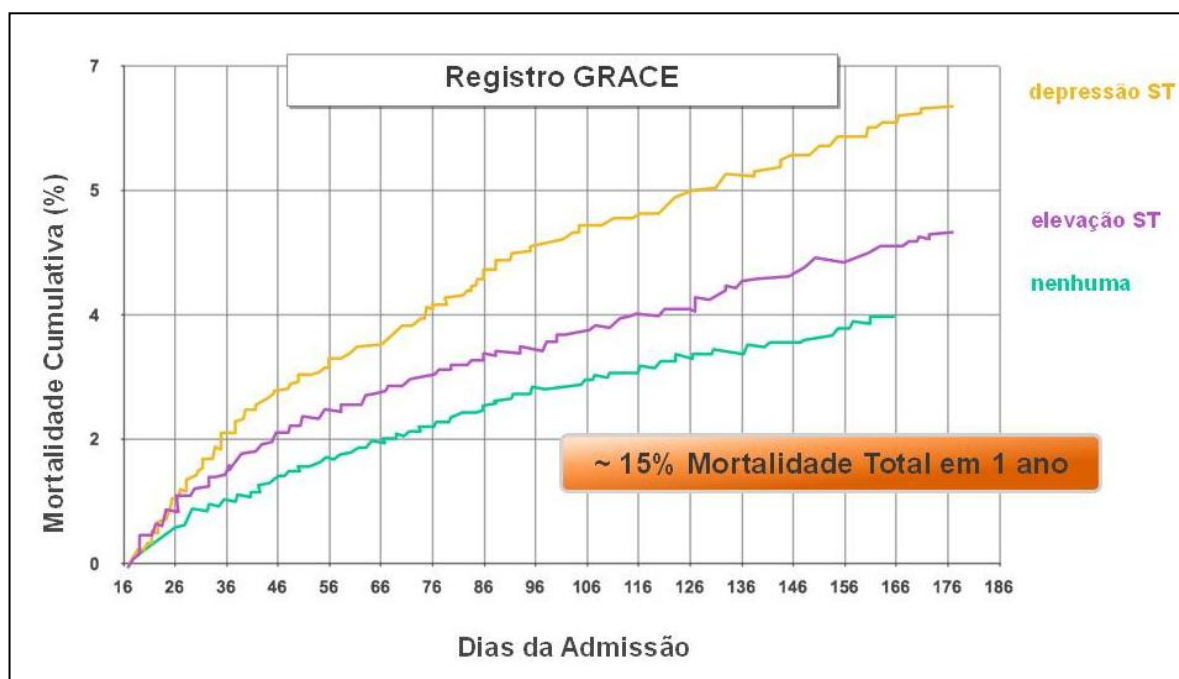
O desenvolvimento de unidades de terapia intensiva dedicadas aos pacientes com IAM, terapias de reperfusão, controle das arritmias, prevenção da reoclusão trombótica e atenuação do remodelamento ventricular reduziram a mortalidade intra-hospitalar associada ao IAM de cerca de 30% aos atuais 6% a 10%. Ainda assim, a mortalidade no primeiro ano após um evento coronariano agudo é cerca de 12 vezes mais elevada que a de indivíduos com doença aterosclerótica da artéria coronária em sua forma crônica (67).

O tratamento da isquemia miocárdica prevenindo a necrose modificou a história natural do IAM reduzindo a incidência de eventos fatais e não fatais na evolução de curto, médio e longo prazo desta patologia (67).

Apesar de todas as intervenções realizadas, a mortalidade por doença coronariana pós alta hospitalar permanece elevada. O estudo "Global Registry of Acute Coronary Events" (Registro GRACE) apresenta o percentual de 15% de óbito em um ano para os pacientes com elevação, depressão ou sem modificações do segmento ST do eletrocardiograma (Figura 8) (68-69).

O estudo Coorte prospectivo "Brazilian Heart Study" contabiliza em 20% o total de mortes em um ano para os pacientes com quadro de IAM com suprades-

nivelamento do segmento ST (Figura 9) (70-73). O estudo inTIME II (An Intravenous nPA for Treatment of infarcting Myocardium Early II Trial Substudy) e o mostrou a mortalidade de 6,7% em 30 dias para os pacientes com IAM com supra-nivelamento do segmento ST, elegíveis para trombólise química e em classe Killip II-IV à admissão (74) e o estudo GUSTO IIb (The Global Use of Strategies to Open Ocluded Coronary Arteries) apresentou como resultado 9,4% de eventos (morte ou IAM em 30 dias) em pacientes submetidos a trombólise com ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) em regime acelerado ou com estreptoquinase e que receberam hirudina ou heparina não fracionada, respectivamente (75).



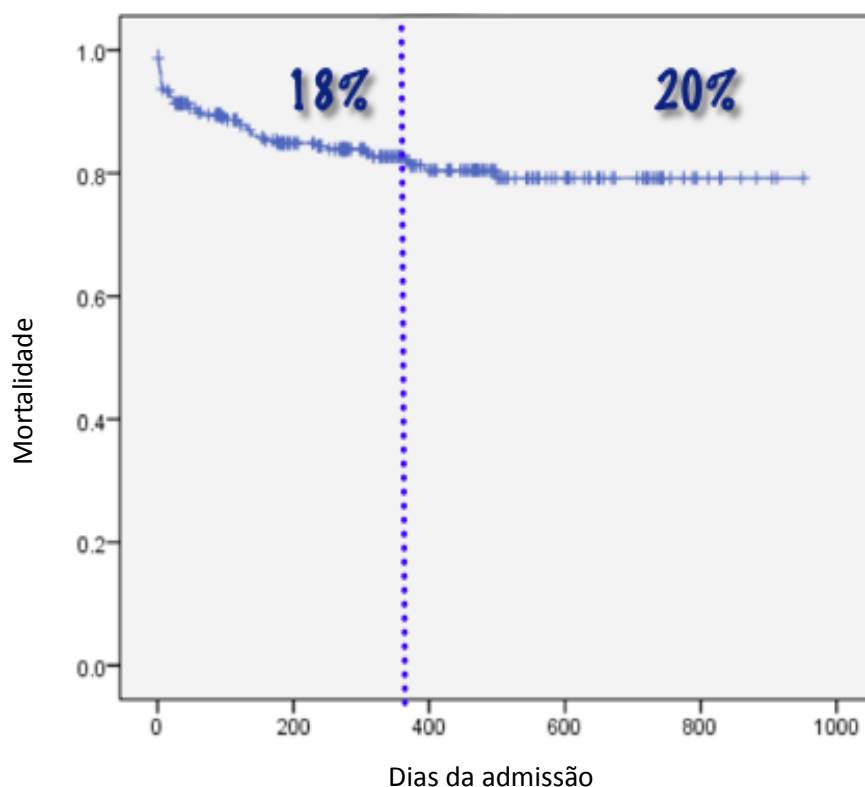
**Figura 8** - Estudo Grace. Mortalidade no IAM após alta hospitalar no intervalo entre 16 e 180 dias. Independente da apresentação da SCA a mortalidade pós-alta hospitalar permanece alta.

*Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry (Registro Grace). Fox KAA, et al. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008;5:580-589 (68).*



## Brazilian Heart Study (n = 531pts)

### Mortalidade Pós-Alta no IAM com Supra do ST

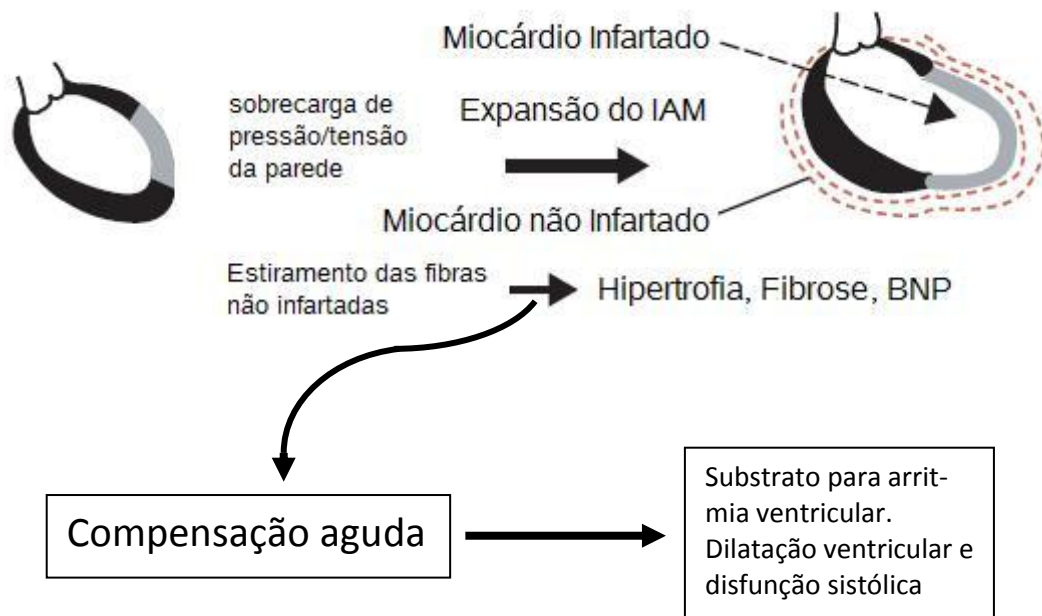


**Figura 9** - Mortalidade pós-alta hospitalar dos pacientes com IAM e elevação do segmento ST ao eletrocardiograma. Brazilian Heart Study, (70-71, 73, 76)

Há 46 anos, os pesquisadores Thomas Killip e John Kimball criaram a classificação clínica e funcional para pacientes com IAM para definição de mortalidade nos primeiros trinta dias (77). Esta classificação se demonstrou igualmente robusta para mortalidade em um e cinco anos.

A simplicidade e o poder discriminativo dessa classificação determinaram a sua longevidade e aceitação em todo o mundo. No entanto, entre os pacientes classificados como estágio I, cerca de 80% dos pacientes admitidos com IAM, há ainda uma grande variação na mortalidade e incidência de eventos isquêmicos miocárdicos recorrentes.

Parte desta evolução desfavorável seria decorrente das consequências tardias do remodelamento ventricular precoce, geradas pela adaptação aguda anormal à necrose miocárdica ventricular esquerda (Figura 10).



**Figura 10** - Remodelamento ventricular pós-IAM

Assim novos procedimentos diagnósticos são indispensáveis para reclassificação do infarto agudo do miocárdio na sua apresentação inicial.

Com base nas premissas apresentadas anteriormente, os marcadores biológicos de lesão celular miocárdica desempenham importante papel na melhoria da acurácia do diagnóstico, e na administração correta do tratamento do IAM. Paralelamente, estes marcadores biológicos possibilitam a obtenção das informações prognósticas de morbidade e mortalidade de curto, médio e longo prazo e auxiliam na escolha do tratamento a ser ministrado.

Uma grande variedade de biomarcadores foram descritos para a predição prognóstica de diversas doenças do aparelho cardiovascular, entre os quais estão o peptídeo natriurético cerebral (BNP), precursor do BNP com aminoácidos em terminal N (NTproBNP), precursor de peptídeo natriurético atrial com sequencia regional medial (MRproANP), receptor transmembrana de interleucina-1 (ST2),

endotelina 1 (ET1), proteína C reativa ultrasensível (HsCPR), mieloperoxidase (MPO), metaloproteinase da matriz extracelular 9 (MMP9) e inibidor tecidual de metaloproteinase 1 (TIMP1) (78). Entretanto, apenas alguns desses biomarcadores foram efetivamente associados ao prognóstico no infarto do miocárdio.

O BNP é secretado pelos ventrículos em resposta à tensão imposta aos cardiomiócitos e constitui um marcador de “stress” biomecânico. O BNP se liga e ativa receptores da membrana celular promovendo redução da resistência vascular sistêmica, redução da pressão venosa central, diurese, inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, inibição do sistema nervoso simpático e natriurese (78).

Ele se eleva acentuadamente na fase inicial do infarto agudo do miocárdio e esta elevação sofre uma variação temporal nas primeiras quatro semanas do início do quadro agudo e pode se apresentar sob dois padrões: curva monofásica com valor de pico mais baixo ocorrendo na fase inicial do quadro de IAM e curva bifásica com valor de pico mais alto, também na fase inicial do quadro de IAM e apresentando um segundo pico quatro a sete dias do início dos sintomas (Figura 3) (36).

De acordo com Morita et al (1993), as curvas com padrão bifásico foram associadas a maior frequência de infarto transmural anterior com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, bem como valores de pico da CKmB mais altos. Esta associação provavelmente se deve a maior extensão e maior remodelamento ventriculares, secundários a um maior stress das paredes imposto pela massa infartada, levando a maior secreção tardia de BNP (36).

Em pacientes com angina instável (AI) e infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST), o valor de corte do BNP permitiu estimar a mortalidade no sexto mês em 1,8% para valores abaixo e 8,4% para valores acima de 80 pg/ml (79).

Em outro estudo, desta vez em pacientes com IAM, foi observada associação positiva entre os níveis plasmáticos de BNP e a incidência de dissincronia intraventricular e interventricular por distúrbio na condução do estímulo elétrico cardíaco. Ao mesmo tempo, os valores mais elevados na dosagem do BNP apresentou forte correlação negativa com os parâmetros ecocardiográficos de fração

de ejeção de ventrículo esquerdo e relação E/A (indicador de função diastólica de VE) (37).

Pela simplicidade, reprodutibilidade, acessibilidade e acurácia para a detecção da repercussão do IAM nas funções sistólicas e diastólicas ventriculares, a análise da curva temporal do BNP poderá, hipoteticamente, constituir um importante método de definição prognóstica em pacientes com IAM, particularmente naqueles classificados como Killip I.

### **3 - OBJETIVOS.**

O objetivo deste projeto é avaliar a associação entre a concentração plasmática do BNP na admissão e de sua variação na fase de remodelamento cardíaco precoce (primeira semana após IAM) e as seguintes variáveis independentes:

- Sinais anatômicos de remodelamento precoce como diâmetros, diastólico final do ventrículo esquerdo e do átrio esquerdo, medidos por ressonância nuclear magnética (RNM).
- Mortalidade e recorrência de eventos coronarianos agudos não fatais no primeiro ano que segue o evento de inclusão no estudo.

### **Perguntas do estudo (Objetivos)**

1. A elevação do BNP durante a fase aguda do IAM prediz aumento da mortalidade mesmo em indivíduos sem disfunção sistólica ventricular esquerda (Killip I) ou ICC prévia?

2. Existe associação entre a elevação do BNP e o grau de remodelamento (hipertrofia, fibrose, dilatação), mesmo em indivíduos sem disfunção sistólica de ventrículo esquerdo? Ou seja, a disfunção atua como elo entre elevação de BNP e mortalidade?

3. Tem, a elevação do BNP, associação com mortalidade de forma independente das alterações anatômicas secundárias ao remodelamento ventricular?

## **4 - MATERIAL E MÉTODOS.**

#### 4.1. Casuística.

A população estudada é composta de 168 pacientes em classe funcional Killip I (Tabela 2, Anexo C) (77), consecutivos, arrolados entre junho de 2006 a agosto de 2012 e que foram submetidos à dosagem do peptídeo natriurético cerebral (BNP). Destes, 150 foram incluídos porque tiveram as dosagens do BNP realizadas no primeiro e no quinto dias da admissão no estudo. Os 18 restantes foram excluídos porque não tiveram uma das dosagens realizadas, no primeiro ou no quinto dias.

Classificação		Quadro clínico	CONDIÇÃO CLÍNICA	Mortalidade hospitalar
A	Killip I	Sem sinais clínicos de ICC	Sem sinais de descompensação cardíaca	6%
B	Killip II	Insuficiência Cardíaca	Estertores pulmonares, B3 e hipertensão venosa.	17%
C	Killip III	Insuficiência cardíaca severa	Franco edema agudo de pulmão	38%
D	Killip IV	Choque Cardio-gênico	Hipotensão (PAS $\leq$ 90 mmHg) evidência de vasoconstrição periférica (oligúria, cianose e diaforese)	81%

**Tabela 2** - Classificação de Killip-Kimbal baseada em dados clínicos que permite estudar a gravidade da insuficiência ventricular nos pacientes com IAM. Killip, T III, Kimball, JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol.1967Oct;20(4):457-64. (77)

Estes pacientes fazem parte de um total de 530 consecutivos, incluídos no "Brazilian Heart Study", estudo Coorte prospectivo e que foram admitidos no Serviço de Emergência Cardiológica do Hospital de Base do Distrito Federal com quadro de IAM com supradesnívelamento do segmento ST no período de maio de 2006 a março de 2013 (Tabela 21 - Apêndice).

Todos os pacientes arrolados foram acompanhados por um período de um ano em consultas regulares ambulatoriais. Foram feitas as avaliações médicas, revisado e ajustado o tratamento clínico administrado e solicitados e avaliados os exames complementares.



Os critérios de inclusão para o estudo Coorte e que caracterizaram o IAM foram: (i) sinais e sintomas de IAM com menos de 24 horas; (ii) eletrocardiograma com elevação do segmento ST de pelo menos um milímetro em derivação no plano frontal ou de dois milímetros em duas derivações contíguas no plano horizontal; (iii) presença de necrose miocárdica caracterizada por elevação dos marcadores de pelo menos um valor acima do percentil 99º acima dos limites de referência da CK-MB (25 U/L) e troponina I (0,04 ng/ml) seguida pelo declínio de ambas (80).

Critérios de exclusão: (a) pacientes em classe funcional Killip superior a I (um) na admissão; (b) pacientes com incompetência cognitiva que impossibilite a resposta verbal aos questionários médicos; (c) pacientes portadores de neoplasia; (d) pacientes com disfunção renal severa caracterizada pela taxa de filtração glomerular estimada  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; (e) pacientes portadores de doença hepática grave; (f) pacientes que apresentaram infarto agudo do miocárdio durante a internação hospitalar e os que apresentavam contra indicações para realização da ressonância nuclear magnética cardíaca (claustrofobia conhecida, marcapasso cardíaco, desfibrilador implantável, clip de aneurisma cerebral, fragmento metálico ocular, implante coclear ou obesidade mórbida).

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (Anexo A) e todos os pacientes participantes assinaram termo de consentimento de forma livre e esclarecida, autorizando a realização do estudo (Anexo B).

#### **4.2 - Delineamento do estudo.**

Os participantes da Coorte são inicialmente avaliados nas primeiras 24 horas após início do IAM. Nesta avaliação, são realizados: (i) antropometria, (ii) análise da composição alimentar através de questionário recordatório, (iii) histórico médico em geral, (iv) exame físico detalhado, (v) estadiamento clínico conforme classificação de Killip e (vi) coletas de sangue para análises bioquímicas e separação de plasma A para congelamento a -80°C (Figura 11).

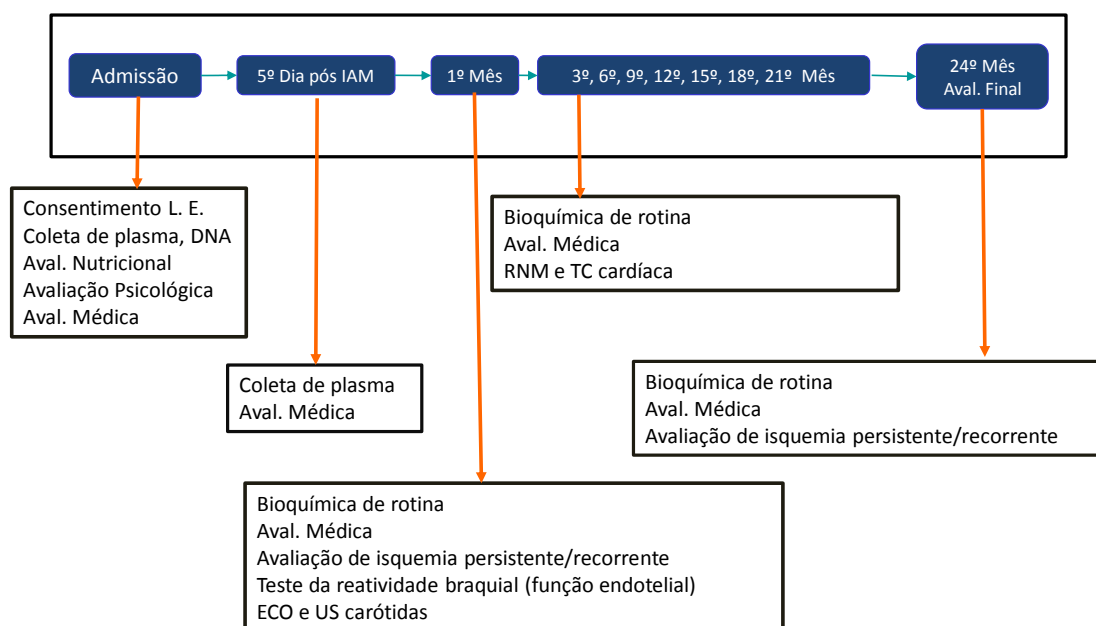
A segunda avaliação ocorre no 5º dia após início do IAM e nesta são realizadas nova coleta de sangue para bioquímica e congelamento e avaliação médica da evolução intra-hospitalar. Nesta visita, é levada em consideração, as medicações utilizadas e o surgimento de eventos isquêmicos recorrentes. Na ocorrência de óbito antes desta segunda avaliação, o caso era excluído após a confirmação do evento registrado no prontuário médico ou pela declaração de óbito.

Após a alta hospitalar os pacientes são acompanhados em regime ambulatorial com avaliações regulares.

Ao final do primeiro mês após o IAM, a primeira consulta ambulatorial é realizada conjuntamente com a solicitação de coleta de sangue para análise bioquímica (perfil lipídico, função renal - Equação de Cockcroft-Gault (81-82), proteína C reativa de alta sensibilidade), solicitação do teste ergométrico em esteira para avaliar isquemia residual ou recorrente e do ecocardiograma para avaliar a função ventricular após IAM.

Todos os pacientes são orientados sobre otimização da dieta, interrupção do hábito de fumar, realização de atividade física regular e normalização do peso corpóreo quando indicado. Os medicamentos, no controle ambulatorial, incluíram o ácido acetil salicílico na dose de 100 mg/dia, drogas anti-isquêmicas quando indicadas (betabloqueadores e nitratos isolados ou em combinação), captopril ou losartana (para hipertensão arterial e/ou FEVE < 40%), clopidogrel 75 mg nos primeiros trinta dias pós IAM, sinvastatina ou atorvastatina (para atingir a meta do LDL-colesterol de 70 mg/dl), metformina e glibenclamida para o controle glicêmico. Estes medicamentos foram usados porque são, gratuitamente, distribuídos pela SES/DF. Os médicos assistentes responsáveis pelo acompanhamento ambulatorial não tomaram conhecimento de nenhum resultado decorrente das análises realizadas no presente estudo.

## DELINEAMENTO DA COORTE BRASÍLIA



**Figura 11** - Delineamento do "Brazilian Heart Study".

Para os pacientes do presente estudo as consultas ambulatoriais, subsequentes, foram realizadas a cada noventa dias até o décimo segundo mês. Foram feitas as dosagens bioquímicas de rotina (perfil lipídico, função renal, proteína C reativa ultrasensível, glicemia, hemoglobina glicada, ácido úrico, transaminase glutâmico oxalacética, transaminase glutâmico-pirúvica e creatina fosfoquinase), avaliações médicas para identificação de recorrência ou complicações do evento inicial, como insuficiência cardíaca congestiva. A ressonância magnética foi realizada ao final do 3º mês. O ecocardiograma foi realizado no final do 1º mês e o teste de esforço ao final dos 3º e 12º meses.

### 4.3 - Análise Laboratorial.

A primeira amostra de sangue foi colhida na Emergência do Hospital por ocasião da admissão dentro do intervalo de vinte e quatro horas do início dos sin-

tomas do infarto agudo do miocárdio e com um intervalo médio de jejum de  $504 \pm 231$  minutos (D1). A segunda amostra foi colhida após doze horas de jejum no quinto dia (D5) de hospitalização.

Após a coleta, o sangue foi centrifugado em EDTA a 5°C, 4500 rpm por 15 minutos para separação do plasma e creme leucocitário e as amostras foram congeladas a -80°C para análise posterior. Foram realizadas as seguintes análises: glicose sanguínea (Glucose GOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), colesterol total (CHOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), triglicerídeos (GPO-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) (HDL cholesterol without sample pre-treatment, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), HbA1c (Variant II, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA), peptídeo natriurético cerebral tipo “B” (BNP-B) (BNP-32 Human EIA kit, Phoenix Pharmaceuticals Ca, USA), proteína “C” reativa (high-sensitivity CRP, Cardiophase, Dade Behring, Marburg, Germany), estimativa de estresse oxidativo o 8-isoprostano (8-isoprostaglandin F<sub>2α</sub> - EIA kit, Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, USA) com todas as amostras e controles testadas em triplicata com as variações intra e interensaio para este Elisa de 8% e 15% respectivamente e o fator de necrose tumoral tipo alfa (TNF-α) (Fluorokine® MAP Human TNF-α Kit, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). A fração LDL-colesterol foi calculada de acordo com a fórmula de Friedewald.

#### **4.4 - Ressonância Nuclear Magnética Cardíaca.**

Um subgrupo de pacientes arrolados foram também submetidos a Ressonância Nuclear Magnética Cardíaca (RNMC) para identificar alterações anatômicas subclínicas relacionadas aos diferentes padrões de variação do BNP na primeira semana após o IAM como uma ferramenta de alta definição espacial. Uma amostra piloto de 40 pacientes consecutivos foi delineada para explorar esse propósito e avaliar a necessidade de ajuste do tamanho amostral para essa subanálise. Os exames foram realizados em aparelho com campo magnético principal de 1,5 Tesla (Signa CV/i, General Electric Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) com bobina

de 8 elementos para exames cardíacos, quatro semanas após a admissão hospitalar. Todos os exames de RNMC foram realizados com sincronização eletrocardiográfica e com os pacientes em pausa expiratória. As análises de função e dimensões do ventrículo esquerdo foram realizadas com imagens dinâmicas de cine ressonância, congeladas e livres de precessão (TR típico 3,4 ms; TE 1,2 ms; resolução temporal 40-50 ms; resolução espacial por planos 1,5-1,8 mm e 1,8-2,1 mm, dependendo do campo de visão) em múltiplos planos paralelos do eixo-curto (transversal com 10 mm de espessura e sem espaçamento). As imagens de realce tardio foram adquiridas dez a quinze minutos após a administração intravenosa de gadolínio (gadolinium-DTPA - 0,15 a 0,20 mmol/kg; Magnevist, Berlex Pharmaceuticals, Wayne, NJ).

#### **4.5 - Análise da ressonância magnética cardíaca.**

Os dados da RNMC foram analisados por dois experientes cardiologistas do "Brigham and Womens's Hospital (Harvard Medical School), utilizando software já validado (QMass® MR version 7.1, Medis medical imaging system, Leiden) e sem conhecer qualquer informação clínica, laboratorial ou evolutiva dos pacientes. Foram traçadas as bordas endocárdicas e epicárdicas no registro do eixo curto da cine ressonância no final da sístole e no final da diástole para a determinação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), índice do volume diastólico final (VDFVEi), índice do volume sistólico final (VSFVEi), e a massa de ventrículo esquerdo. A FEVE foi calculada de acordo com a metodologia de Simpson(83). Os cálculos da massa total infartada, o núcleo do infarto e valor de PIZ (total de massa infartada – núcleo do infarto) foram feitos utilizando o algoritmo semiautomático baseado na intensidade do sinal (IS) do miocárdio normal (remoto) e do miocárdio infartado. O núcleo do infarto foi definido como miocárdio com  $IS > 50\%$  da IS máxima do miocárdio sadio (remoto). O PIZ foi definido como o miocárdio com a  $IS > 50\%$  do pico da IS do miocárdio normal (remote) porém  $< 50\%$  do máximo da IS da mais elevada IS do miocárdio. As áreas de obstrução microvascular, definidas como regiões subendocárdicas com hipo-realces circundadas por áreas de hiper-realce foram incluídas como parte do núcleo do infarto.

#### 4.6 - Análise estatística e tamanho amostral.

O tamanho da amostra foi estimado com base em um poder beta de 80% e alfa de 5% bicaudal. Para o cálculo amostral nos baseamos nos dados encontrados no estudo publicado por Morrow et al. (79) no qual os valores de BNP acima do valor de 80 ng/dL em pacientes com síndromes coronarianas agudas associaram-se a uma incidência de 5,9% de mortes em 30 dias, comparado com 1,0% em pacientes infartados com valor de BNP abaixo de 80 ng/dL. Considerando, portanto, que a diferença entre os grupos foi de 4,9% e desvio padrão de 0,9%, bem como uma incidência de Killip I igual a 90% (baseada em dados prévios da presente Coorte), foram necessários para este estudo ao menos 116 pacientes com IAM. Entretanto, devido à natureza exploratória desta análise e contando ainda com as perdas no seguimento, o tamanho amostral foi estabelecido em 150 pacientes.

Características clínicas: Para comparação entre os grupos citados foram usados os testes de qui-quadrado para variáveis categóricas e “t” de Student para a idade. Para as variáveis contínuas na tabela 4.2, foi usada a análise de covariância (ANCOVA) ajustada para idade e sexo.

Delta-BNP versus lipídeos e marcadores inflamatórios: Foram usados os modelos ANCOVA ajustados para idade, sexo, diagnóstico de diabetes melitus prévio (ou HB1c > 6.5% na admissão) e a dose de estatinas durante a internação para avaliar a associação entre Delta-BNP e os níveis c-HDL, c-LDL, triglicérides, glicose, TNF- $\alpha$ , PCR e 8-isoprostane na admissão e no quinto dia.

Relação entre Delta BNP e os parâmetros de remodelamento ventricular: Os pacientes foram sequencialmente divididos de acordo com os valores medianos de: volumes diastólico final (VDFVE) e sistólico final de ventrículo esquerdo (VSFVE), massa infartada (MIVE) e zona perinfarto (ZPI). No sentido de avaliar a relação entre o Delta-BNP e as variáveis de remodelamento ventricular mencionadas (VDFVE, VSFVE, MIVE e ZPI) com variáveis dependentes acima da mediana, foram usados modelos de regressão logística não ajustados, ajustados para idade e sexo e maximamente ajustados para idade, sexo, diagnóstico prévio de DM, dose de uso de estatina e níveis de triglicérides. Foi usado mesmo modelo

de regressão logística analisando a FEVE abaixo da mediana como variável dependente.

Análise de sobrevida: Foram usados os testes do qui-quadrado e o modelo de regressão logística binária para comparar os grupos Delta-BNP (acima versus abaixo da mediana) para a incidência da ocorrência de novo IAM, fatal ou não fatal e morte súbita em trinta dias. Para análise dos mesmos desfechos em um ano foram utilizados os testes não paramétricos de desfechos de grupos de Kaplan-Meier (testes Log-rank e Breslow) e o teste de Cox para fatores de risco proporcionais tempo-dependentes.

Os dados são apresentados sob a forma de média  $\pm$  desvio padrão para os dados normalmente distribuídos e como mediana (25<sup>o</sup> - 75<sup>o</sup> percentis) para os dados não paramétricos. O valor de  $p \leq 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS para MAC, versão 20.0.

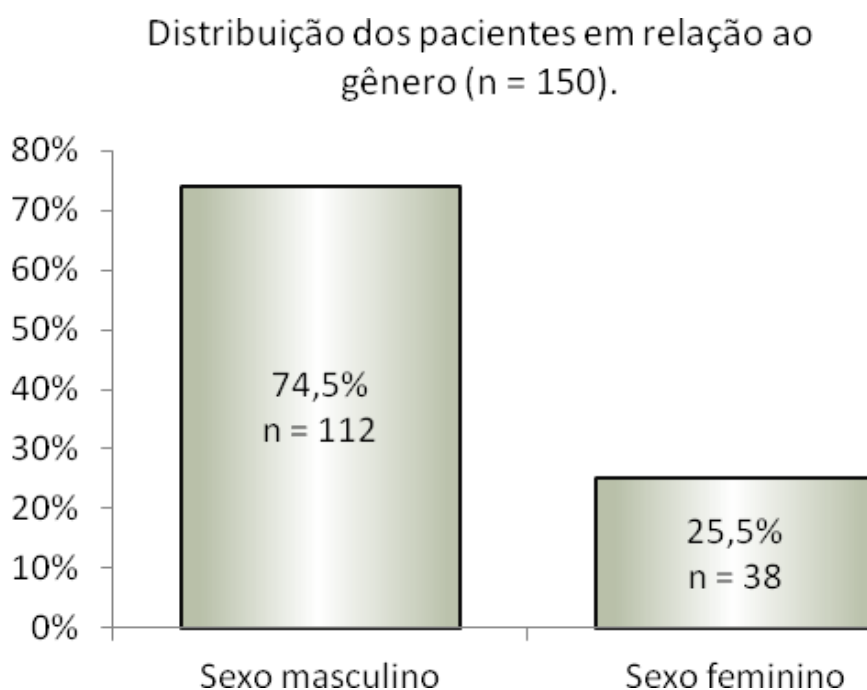
## **5 - RESULTADOS.**



### 5.1 - Características clínicas da população.

As características clínicas dos pacientes arrolados são apresentadas nas tabelas 5, 6 e na Figura 13.

Foram avaliados 150 pacientes com idade média de 62,6 anos, (desvio-padrão de 10 anos). Cento e doze (74,5%) pacientes eram do sexo masculino e 38 (25,5%) do sexo feminino.



**Figura 12** - Distribuição dos pacientes em relação ao gênero.

Todos os pacientes selecionados se apresentaram à admissão na Unidade de Emergência do HBDF em classe funcional Killip I. A distribuição dos pacientes em relação ao gênero são mostradas no Figura 12.

O nível de escolaridade e renda do grupo estudado, estratificado em relação ao Delta-BNP acima e abaixo da mediana é mostrado na tabela 3.

**Tabela 3 - Nível de escolaridade e renda dos pacientes estudados**

	Delta-BNP Killip I mediana	N	Média	Desvio padrão	Erro padrão da média
Anos de estudo	< mediana	70	7,39	5,202	,622
	> mediana	73	5,73	4,572	,535
Renda	< mediana	65	1693,74	1386,561	171,982
	> mediana	68	1881,15	2337,323	283,442

**Tabela - 4 - Teste "t" para igualdade de médias do nível de escolaridade dos pacientes estudados.**

	t	df	Sig.	Diferença média	Erro	95% intervalo de confiança da diferença	
						Superior	Inferior
Anos de estudo	2,026	141	,045	1,657	,818	,040	3,274
Renda	-,559	131	,577	-187,409	335,169	-850,454	475,636

**Tabela 5 - Características clínicas dos pacientes estudados em relação ao gênero.**

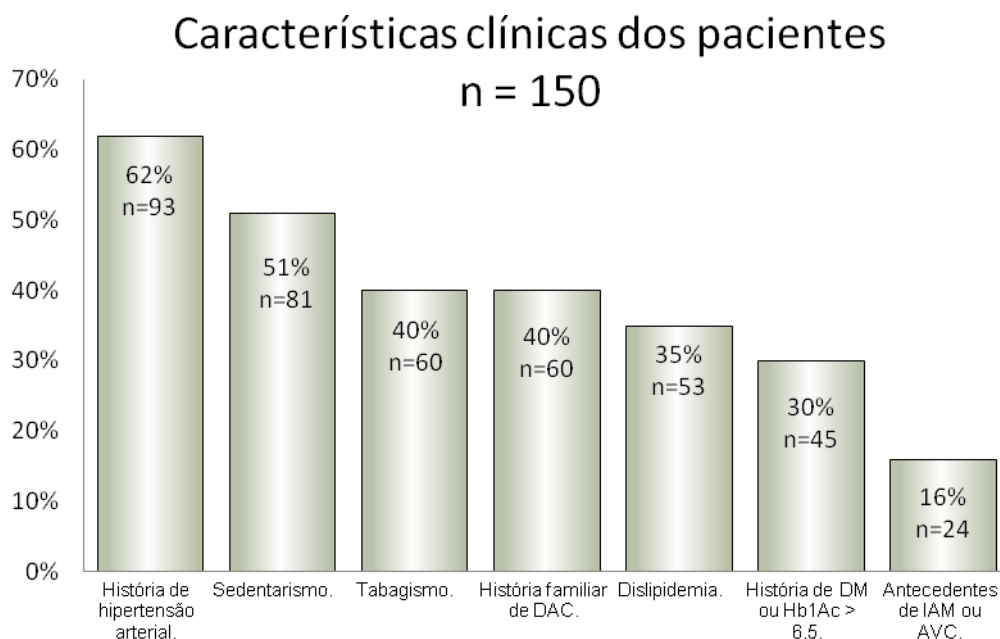
	Dados demográficos			
	Sexo masculino	Sexo feminino	TOTAL	%
N	112 (74,5%)	38 (25,5%)	150	-
Idade (anos).	62,6 ± 10	60,6 ± 10	-	-
História familiar de DAC.	44 (39%)	17 (44%)	61	40%
História de DM ou HbA1c > 6,5.	37 (33%)	08 (21%)	45	30%
História de hipertensão arterial.	70 (62%)	23 (60%)	93	62%
Antecedentes de IAM ou AVC.	17 (15%)	07 (18%)	24	16%
Dislipidemia.	40 (35%)	13 (34%)	53	35%
Sedentarismo.	61 (54%)	20 (52%)	81	51%
Tabagismo.	45 (40%)	15 (39%)	60	40%

N: Número de pacientes; DM: Diabetes mellitus; HbA1c: Hemoglobina glicada; IAM: infarto agudo do miocárdio; DAC: doença arterial coronária; AVC: acidente vascular cerebral

**Tabela 6** - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados em relação ao gênero.

	Dados demográficos	
	Sexo masculino	Sexo feminino
N	112	38
IMC, Kg/m <sup>2</sup> .	26,9 ± 4	25,3 ± 6
Circunferência abdominal, cm.	96,8 ± 12.2	95,4 ± 13
PAS, mmHg.	138 ± 32	134 ± 39
PAD, mmHg.	87 ± 26	82 ± 27
HbA1c.	6,51 ± 1,5	6,25 ± 1,2
TFG, ml/kg <sup>-1</sup> /h <sup>-1</sup> .	70,8 ± 30	72,8 ± 26

N: Número de pacientes; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HbA1c: Hemoglobina glicada; TFG: taxa de filtração glomerular.



**Figura 13** - Características clínicas dos pacientes estudados com os fatores de risco para doença coronariana.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de acordo com o Delta-BNP acima e abaixo da mediana em relação às características clínicas, antropométricas e do tratamento. Os dados são apresentados nas tabelas 7 e 8.

**Tabela 7** - Distribuição dos pacientes estudados de acordo com o gênero e em relação à classe funcional (Killip) e ao tratamento ministrado.

	Dados demográficos			
	Sexo masculino	Sexo feminino	TOTAL	%
N	112	38	150	-
Killip-Kimbal classe I.	100	100	-	-
Trombólise química.	83 (74%)	23 (61%)	106	70%
Angioplastia primária.	13 (12%)	03 (9%)	16	10%
Uso de betabloqueador.	67 (60%)	20 (53%)	87	58%
Uso de sinvastatina.	80 (71%)	27 (72%)	107	71%
Dose de sinvastatina, mg/dia.	29 ± 14	27 ± 20	-	-

N: Número de pacientes.

**Tabela 8** - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados de acordo com os valores acima e abaixo da mediana do Delta BNP.

	Delta BNP		p
	Abaixo da mediana	Acima da mediana	
N	76	74	
Idade, anos.	61,5 ± 10	63,9 ± 11	0,16
Sexo masculino, %.	75	74	0,9
IMC, Kg/m <sup>2</sup> .	26,7 ± 4	26,2 ± 4	0,6
Circunferência abdominal, cm	96,5 ± 10	96,4 ± 11	1,0
História de DM ou HbA1c > 6,5 %.	33	25	0,18
HbA1c (%).	6,55 ± 1,7	6,38 ± 1,6	0,5
História de hipertensão arterial, %.	60	62	0,8
Antecedentes de IAM ou AVC, %.	14	17	0,6
História familiar de DAC, %.	43	40	0,7
Dislipidemia, %.	34	37	0,7
Sedentarismo, %.	57	52	0,6
Tabagismo, %.	39	40	0,9
PAS, mmHg.	134 ± 26	139 ± 34	0,3
PAD, mmHg.	84 ± 16	88 ± 19	0,3
TFG, ml * kg <sup>-1</sup> * h <sup>-1</sup> .	70,3 ± 21	72,6 ± 28	0,6

N: Número de pacientes; Delta BNP mediana = 80,0 pg/dl; IMC: índice de massa corpórea; DM: Diabetes mellitus; HbA1c: Hemoglobina glicada; IAM: infarto agudo do miocárdio; DAC: doença arterial coronária; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TFG: taxa de filtração glomerular; AVC: acidente vascular cerebral.

## 5.2 - Avaliação dos exames laboratoriais.

Na análise dos exames laboratoriais solicitados, a estratificação pela mediana do Delta-BNP não mostrou diferença significativa nos valores do LDL-C, HDL-C, glucose e pico da CKMB (Tabela 9).

Os valores do TNF- $\alpha$  apesar de não apresentarem diferença quando estratificados pela mediana do Delta-BNP, aumentaram no intervalo de tempo entre o primeiro dia e o quinto dia após a admissão (D1→D5), o mesmo acontecendo para PCR e o inverso ocorrendo para o 8-isoprostano (Tabela 9).

Os níveis dos triglicerídeos mostraram diferença significativa acima e abaixo da mediana do Delta-BNP ( $185 \pm 74$  mg/dl versus  $129 \pm 41$ mg/dl,  $p=0,017$ ) (Tabela 9).

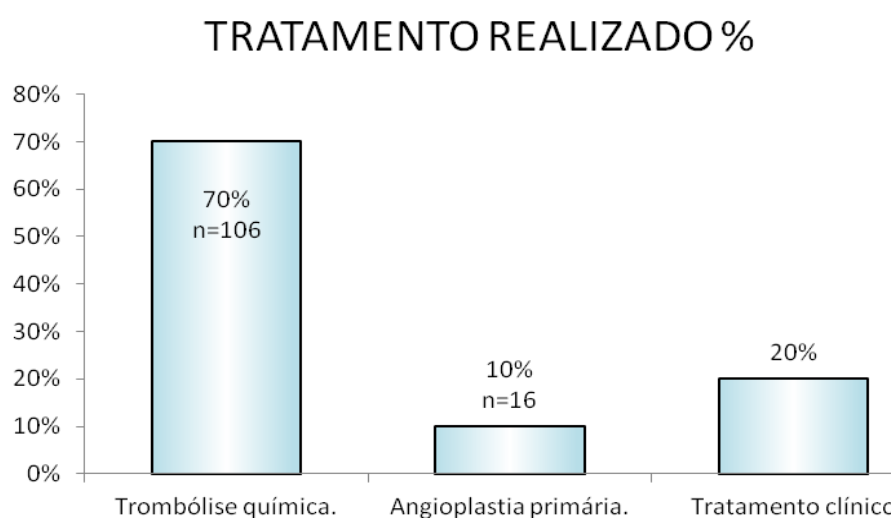
**Tabela 9** - Valores laboratoriais na admissão após o início dos sintomas de IAM (D1) e no 5º dia de internação (D5), estratificados pelo Delta-BNP.

	Delta-BNP		<i>p</i>
	Abaixo da mediana	Acima da mediana	
LDL-C, mg/dl	132 $\pm$ 42	120 $\pm$ 43	0,11
HDL-C, mg/dl	38.3 $\pm$ 12	37.5 $\pm$ 11	0,65
Triglicerídeos, mg/dl	185 $\pm$ 95	141 $\pm$ 74	0,017
Glucose, mg/dl	141 $\pm$ 74	129 $\pm$ 41	0,22
Pico de CKMB	202 (78; 322)	177 (97; 355)	0,5
BNP, pg/ml			
Admissão	150(70; 210)	180 (110; 235)	0,2
5º dia	110 (65; 210)	390 (270; 525)	< 0,001
Delta	- 10 (- 40; 40)	200 (115; 330)	< 0,001
TNF- $\alpha$ , ng/l			
Admissão	5,60 (0,2; 14)	1,9 (0,2; 14)	0,50
5º dia	15,2 (7,1; 35)	12,0 (4,4; 26)	0,63
Delta	7,2 (1,5; 18)	6,3 (2,0; 14)	0,95
PCR, mg/dl			
Admissão	0,46 (0,2; 1,2)	0,60 (0,3; 1,3)	0,69
5º dia	2,76 (1,3; 5,2)	3,44 (1,6; 6,2)	0,59
Delta	1,65 (0,4; 4,7)	2,12 (0,8; 5,3)	0,72
8-isoprostano, pg/ml			
Admissão	32,5 (25; 44)	34,0 (25; 47)	0,78
5º dia	27,5 (22; 34)	24,0 (17; 32)	0,17
Delta	- 4,0 (-15; 5,0)	-5,5 (- 28; 5)	0,28

\* *valor de p* obtido pela análise ANCOVA, ajustado para idade, sexo e valores basais. : Os valores correspondem à média desvio padrão para as variáveis paramétricas e à mediana (1º quartil; 3º quartil) para as variáveis não paramétricas. Mediana do DELTA-BNP = 80 pg/dl. BNP: Peptídeo natriurético cerebral; LDL: Lipoproteína da baixa densidade; HDL: Lipoproteína de alta densidade; TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral alfa; PCR: Proteína "C" reativa; 8-isoprostano: 8-iso-F<sub>2 $\alpha$</sub>  prostaglandina.

### 5.3 - Tratamento da população estudada.

Na fase aguda do infarto do miocárdio e de acordo com os protocolos definidos pelas sociedades de cardiologia, 70% dos pacientes foram tratados através da trombólise química com tenecteplase, 10% dos pacientes foram submetidos à angioplastia primária e o tratamento clínico foi ministrado em 20% dos pacientes (Figura 14). 58% dos pacientes receberam betabloqueador e 71% receberam sinvastatina ( $29 \pm 14$  mg/dia - pacientes do sexo masculino e  $27 \pm 20$ mg/dia - pacientes do sexo feminino).



**Figura 14** - Tratamento ministrado aos pacientes por ocasião da admissão ao hospital.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de acordo com o Delta-BNP acima e abaixo da mediana em relação ao tratamento medicamentoso administrado durante a internação, com exceção à sinvastatina (Tabela 10).

Em relação ao tratamento instituído de angioplastia primária, angioplastia de resgate, uso de fibrinolítico e tratamento clínico, figura 14, as comparações foram feitas entre todos os grupos porém, a análise dos dados mostrou diferença estatisticamente significativa dos níveis de BNP no 5º dia entre os pacientes tratados com trombólise química e os que se submeteram a tratamento clínico ( $277 \pm 192$  pg/ml vs  $402 \pm 289$  pg/ml;  $p = 0,016$ ) (Tabelas 11, 18.Ap, 19.Ap., 20.Ap., 21.Ap., 22.Ap. e 23.Ap.).

Os dados mostraram também, diferença significativa entre os valores do BNP-D5 dos pacientes submetidos à angioplastia primária quando comparados aos valores dos pacientes sob tratamento clínico para o seu quadro de IAM ( $167 \pm 82$  pg/ml vs  $402 \pm 289$  pg/ml;  $p = 0,006$ ) (Tabelas 11, 18.Ap, 19.Ap., 20.Ap., 21.Ap., 22.Ap. e 23.Ap.).

**Tabela 10** - Distribuição dos pacientes estudados de acordo com os valores acima e abaixo da mediana do Delta BNP em relação ao tratamento ministrado.

	Delta BNP		<i>p</i>
	Abaixo da mediana	Acima da mediana	
N	76	74	
Idade, anos.	$61,5 \pm 10$	$63,9 \pm 11$	0,16
Sexo masculino, %.	75	74	0,9
Killip-Kimbal classe I, %.	100	100	1,0
Trombólise química, %.	73	69	0,5
Angioplastia primária, %.	12	10	0,7
Uso de betabloqueador, %.	58	59	0,9
Uso de sinvastatina, %.	72	70	0,8
Dose de sinvastatina, mg/dia.	$31 \pm 24$	$25 \pm 21$	0,04

*p*: nível de significância estatística; Delta BNP mediana = 80.0 pg/ml.

Os valores do Delta-BNP apresentaram diferença estatisticamente significativa quando foi comparado o grupo dos pacientes submetidos à angioplastia primária com o grupo dos pacientes submetidos a tratamento clínico ( $22 \pm 78$  pg/ml vs  $189 \pm 251$ pg/ml:  $p = 0,041$ ) (Tabelas 11, 24-Apêndice, 25-Apêndice, 26-Apêndice, 27-Apêndice, 28-Apêndice. e 29-Apêndice.).

A análise comparativa entre os outros grupos não apresentou significância estatística.

**Tabela 11** - Resultado das comparações múltiplas entre o tipo de tratamento realizado e as variáveis BNP (clínico, trombolítico ou angioplastia primária).

BNP	Variável Dependente	Diferença média (I-J)	Desvio padrão	Nível de Sig.	95% Intervalo de confiança	
					Limite superior	Limite inferior
BNP D5	TNK vs Tratamento clínico	-,12405*	,04108	,016	-,2307	-,0174
BNP D5	ATC primária vs Tratamento clínico	-,23500*	,07089	,006	-,4191	-,0509
DELTA BNP	ATC primária vs Tratamento clínico	-,16718*	,06241	,041	-,3294	-,0049

TNK: Tenecteplase; ATC: Angioplastia; BNP: Peptídeo natriurético cerebral.

Uma exceção ocorreu com o emprego da sinvastatina. Os pacientes com os valores do Delta-BNP acima da mediana receberam menor dose do hipolipemiante do que os pacientes valores do Delta-BNP abaixo da mediana ( $31 \pm 24$  mg/dia e  $25 \pm 21$ mg/dia respectivamente,  $p = 0,04$ ). Os dados são apresentados na Tabela 10.

#### 5.4 - Análise do BNP.

Os níveis plasmáticos do BNP foram dosados nas primeiras vinte e quatro horas do início dos sintomas (D1), no quinto dia (D5) de internação e calculada a variação dos valores encontrados (Delta-BNP = BNPD5 – BNPD1).

Pela natureza exploratória os 150 pacientes arrolados foram subdivididos em dois grupos de acordo com valor da mediana do Delta-BNP calculado de 80 pg/ml. O grupo com o Delta-BNP menor ou igual à mediana era constituído por 76 pacientes e o grupo Delta-BNP maior que mediana por 74 pacientes.

A escolha da mediana do Delta-BNP se deveu à distribuição não paramétrica dos valores encontrados (Kolmogorov-Smirnov,  $p < 0,001$  e Shapiro-Wilk,  $p < 0,001$ ) conforme Tabela 22-Apêndice..



A média do Delta-BNP foi de 125 ng/ml, enquanto que a mediana foi de 80 ng/dL. Caso a divisão dos valores fosse feita por meio da média haveria assimetria do tamanho amostral entre os grupos, com corte no percentil 63 da distribuição, o que poderia comprometer a validade das associações investigadas. Os dados são apresentados na Tabela 12 e na Tabela 23-Apêndice.

Tabela 12 - Análise estatística dos dados descritivos da variável Delta-BNP

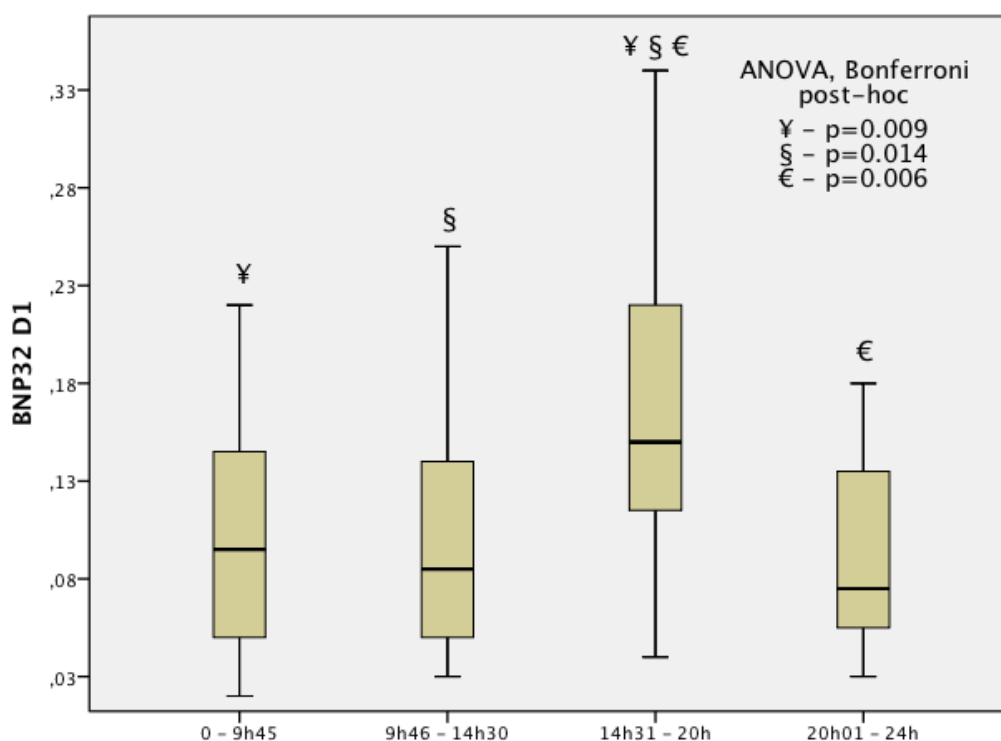
	Média		125
	95% Intervalo de confiança da média	Limite inferior	94
		Limite superior	156
Delta-BNP	5% Média		111
	Mediana		80
	Variância		42
	Desvio padrão		203

Os valores obtidos do BNP apresentaram uma variação peculiar. Os valores obtidos abaixo da mediana apresentaram queda D1-D5 com Delta-BNP negativo. Os valores acima da mediana mostraram elevação comparando D1-D5 com o Delta-BNP positivo (Tabela 9).

Os valores do BNP, abaixo ou acima da mediana, medidos em D1, não apresentaram diferença quando estratificados pela mediana do Delta-BNP (150 pg/ml - 180 pg/ml,  $p = 0,2$ ), ou seja, valores de base da variável não permitem prever sua evolução, além de não se associarem aos desfechos estudados. A mediana evidenciou diferença significativa dos valores do BNP no D5 (110 pg/ml, 390 pg/ml  $p < 0,001$ ) e também mostrou diferença significativa para o Delta-BNP (-10 pg/ml, 200 pg/ml,  $p < 0,001$ ) (Tabela 9).

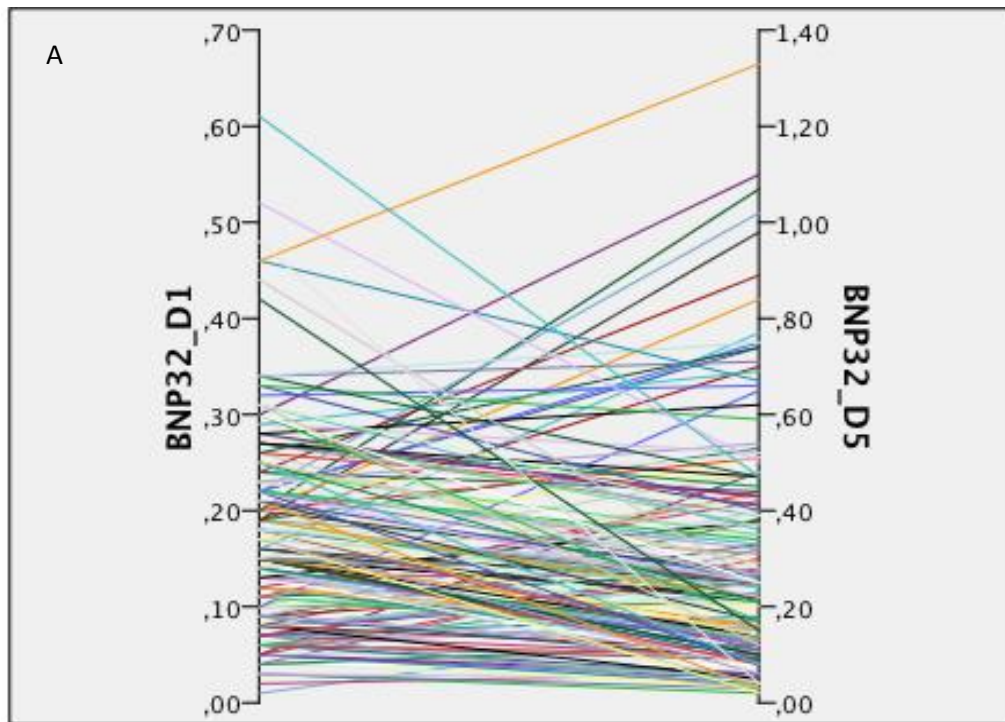
Os valores dos níveis plasmáticos do BNP mostraram uma variação temporal nas primeiras vinte e quatro horas do início dos sintomas (D1). Os valores da dosagem do BNP realizada entre 14h30min e 20h após o início dos sintomas de

IAM foram significativamente maiores do que os valores encontrados antes ou após este período. Estas modificações estiveram presentes tanto no modelo não ajustado ( 2-way ANOVA,  $p=0,002$ ) quanto no modelo ajustado para sexo, idade, DM, dose de estatina e triglicerídeos (ANCOVA  $p < 0,0001$ ) (Figura 15).

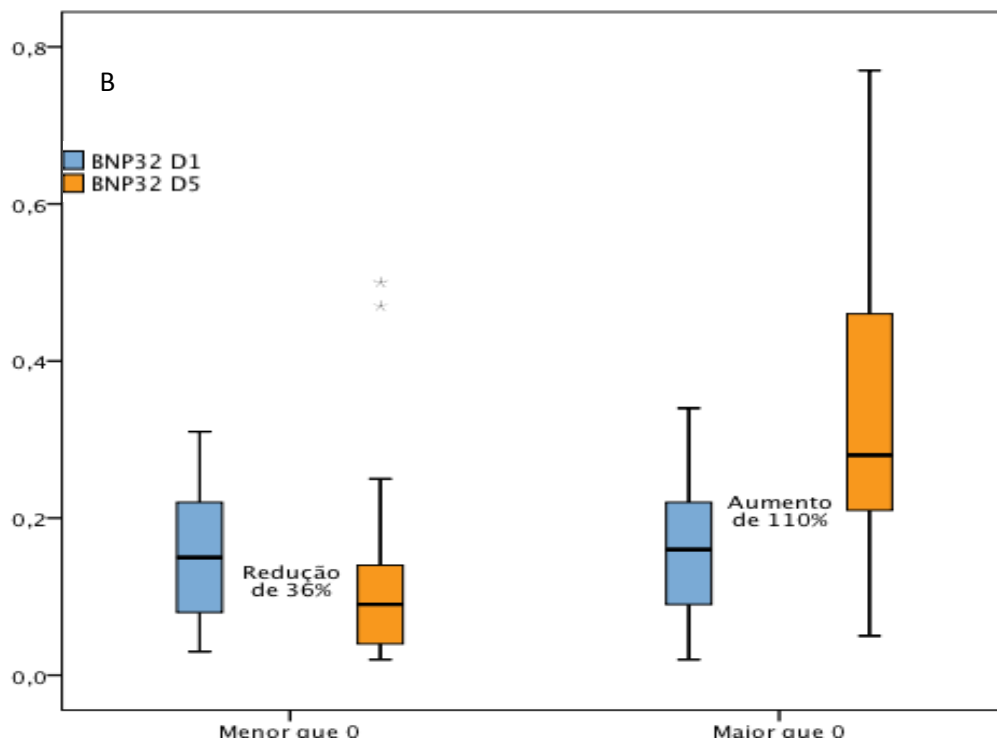


**Figura 15** - Tempo entre os sintomas do IAM e admissão no estudo/coleta de sangue, em quartis.

Os pacientes com delta-BNP abaixo da mediana ( $< 80$  pg/ml) apresentaram redução de 36% nas dosagens de BNP entre D1 e D5 (Delta-BNP negativo:  $< 0$ ), enquanto que os pacientes com delta-BNP acima da mediana apresentaram aumento dos valores do BNP plasmático da ordem de 110% (Delta-BNP positivo:  $> 0$ ) (Tabela 9 e Figuras 16-A e 16-B).

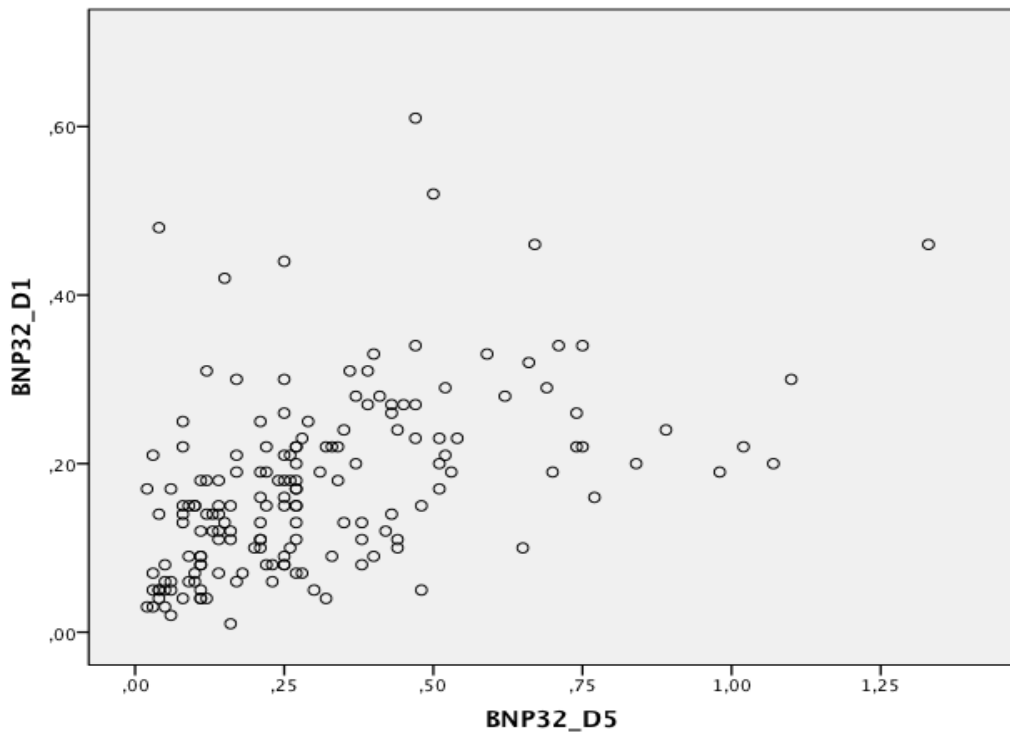


**Figura 16-A** - Redução dos níveis plasmáticos de BNP nos pacientes com delta-BNP negativo e aumento dos níveis plasmáticos nos pacientes com delta-BNP positivo.



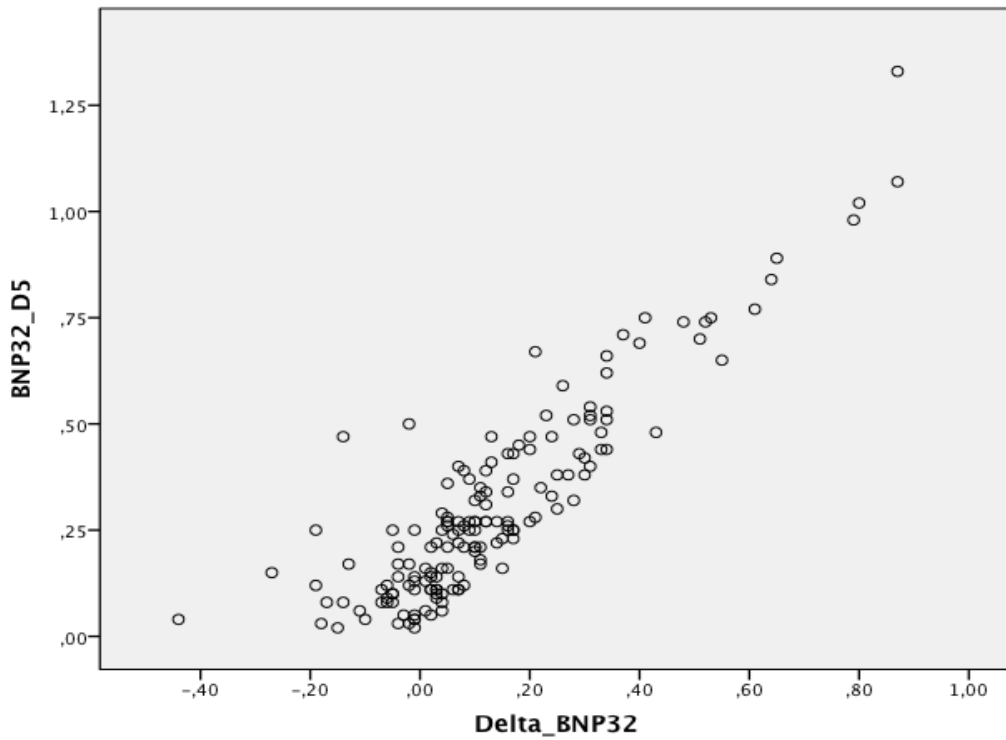
**Figura 16-B** - Redução dos níveis plasmáticos de BNP nos pacientes com Delta-BNP menor que zero (negativo) e aumento dos níveis plasmáticos nos pacientes com Delta-BNP maior que zero (positivo).

Os níveis plasmáticos do BNP dosado no quinto dia apresentou correlação moderada com os níveis plasmáticos de BNP dosado no primeiro dia (BNP-D5/BNP-D1:  $R = 0,487$ ,  $p < 0,001$ ) (Figura 17).

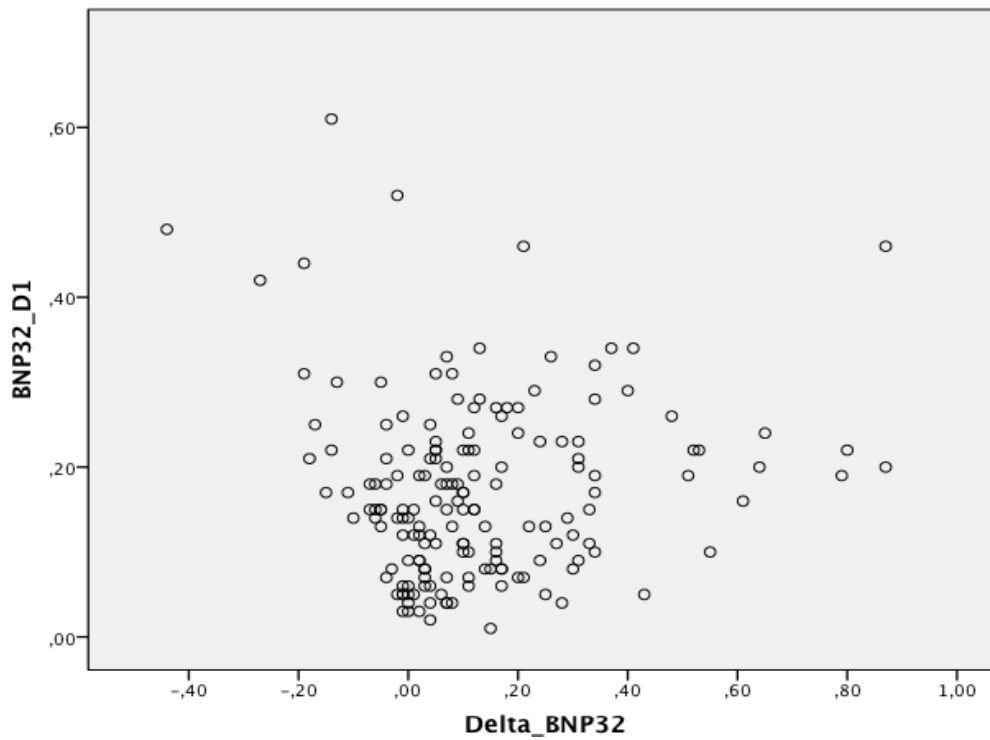


**Figure 17-** Regressão linear: BNP Dia 5 x BNP Dia 1  $R = 0.487$  ( $p < 0.001$ )

O Delta-BNP não apresentou boa correlação linear com os níveis plasmáticos de BNP dosado no primeiro dia (Delta-BNP/D1:  $R = 0,035$ ,  $p = 0,327$ ) (Figura 18).



**Figure 18** - Regressão linear: Delta-BNP x BNP Dia 1  $R = 0.035$  ( $p = 0,327$ ).



**Figure 19** - Regressão linear - BNP Dia 5 x Delta-BNP  $R = 0.893$  ( $p < 0.001$ )

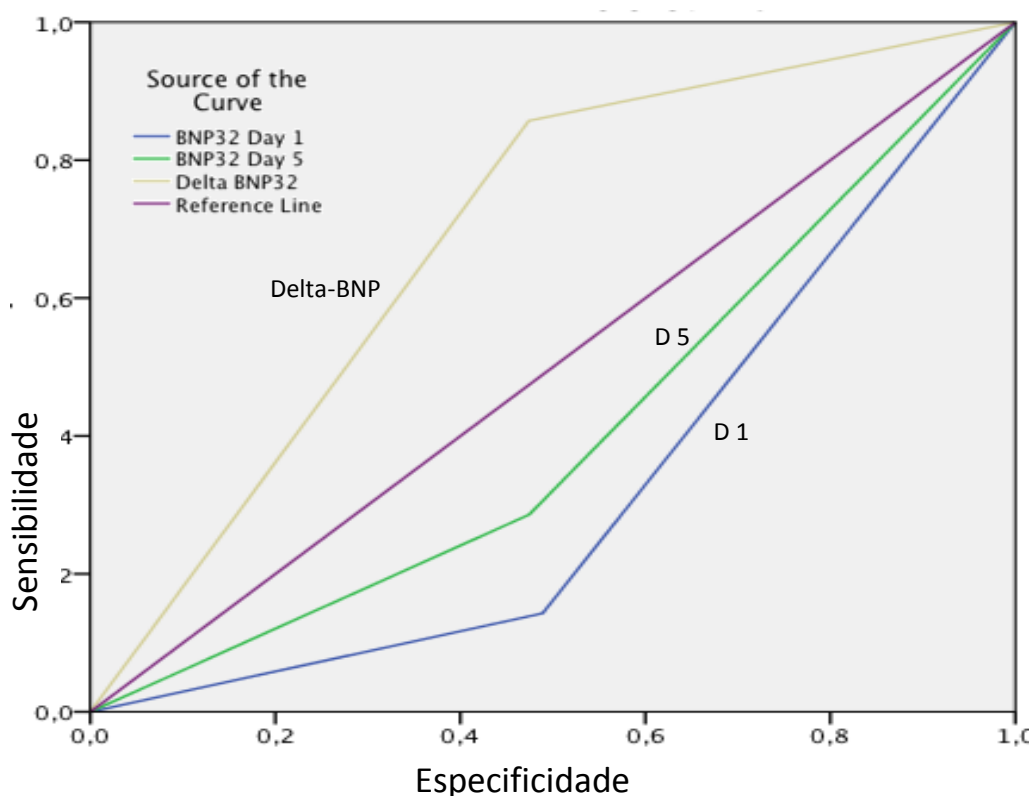
E, finalmente, o Delta-BNP apresentou forte correlação linear com os níveis plasmáticos de BNP dosado no quinto dia (Delta-BNP/D5:  $R = 0,893$ ,  $p < 0,001$ ) (Figura 19).

A curva ROC foi utilizada para análise da capacidade do Delta-BNP ser capaz de discriminar desfechos de morte súbita e infartos fatais e não fatais em trinta dias comparando os valores isolados de BNP-D1 e BNP-D5 mostrados na figura 20 e tabela 13.

**Tabela 13 - Curva ROC na discriminação de MACE em 30 dias - Área sob a curva**

	Área	Desvio padrão	p	Intervalo de confiança 95%	
				Limite inferior	Limite superior
BNP D1	,327	,091	,123	,149	,505
BNP D5	,406	,106	,402	,199	,613
delta-BNP	,715	,074	,031	,570	,860

MACE: "Major Adverse Cardiac Events", Eventos cardíacos adversos graves - Morte, IAM fatal ou não fatal e Angina instável com internação hospitalar.



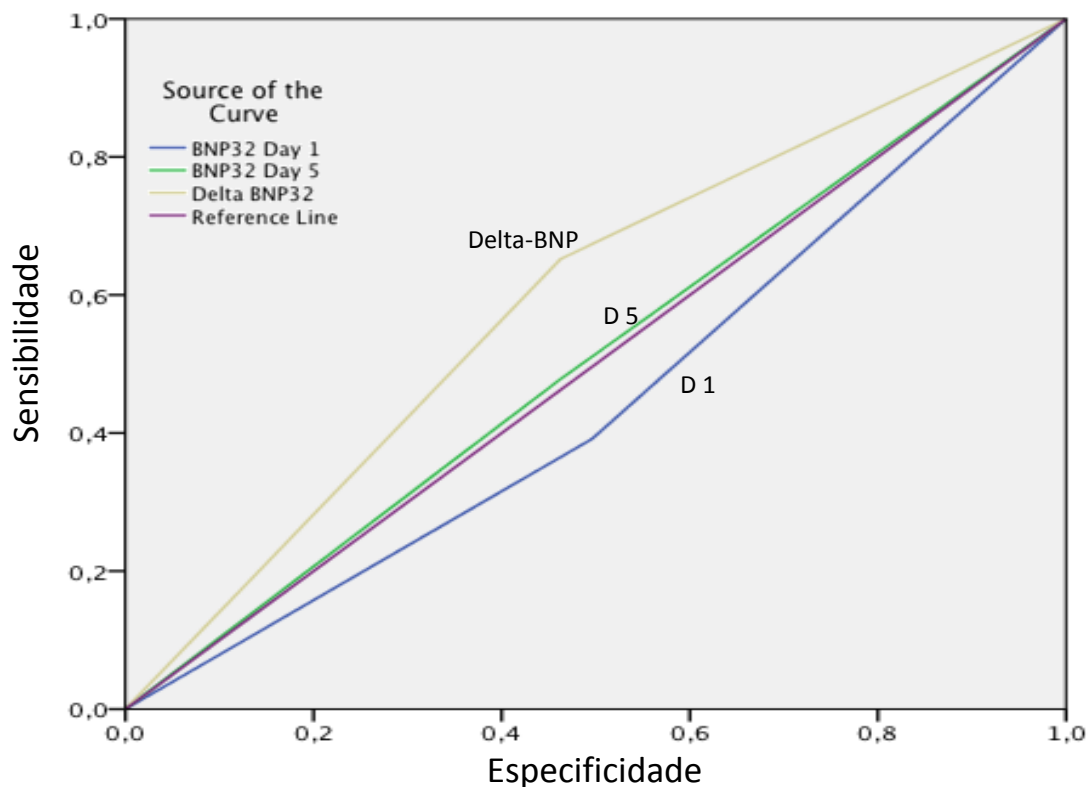
**Figura 20 - Curva ROC na discriminação de MACE em 30 dias.**

A curva ROC foi utilizada, também, para análise da capacidade do Delta-BNP ser capaz de discriminar desfechos de morte súbita e infartos fatais e não fatais em um ano comparando os valores isolados de BNP-D1 e BNP-D5 mostrados na figura 21 e tabela 14.

**Tabela 14 - Curva ROC na discriminação de MACE em um ano. Área sob a curva.**

	Área	Desvio padrão	p	Intervalo de Confiança 95%	
				Limite inferior	Limite superior
BNP Dia 1	,483	,063	,428	,360	,607
BNP Dia 5	,508	,066	,907	,379	,637
Delta-BNP	,595	,064	,121	,470	,720

MACE: "Major Adverse Cardiac Events", Eventos cardíacos adversos graves - Morte, IAM fatal ou não fatal e Angina instável com internação hospitalar.



**Figura 21 - Curva ROC na discriminação de MACE em 1 ano**

## 5.5 - Análise da ressonância magnética cardíaca.

Sessenta pacientes foram submetidos à ressonância magnética cardíaca no período entre noventa e 120 dias após o início dos sintomas com a análise de regressão logística correlacionando o Delta-BNP acima e abaixo da mediana com as variáveis de função e massa do ventrículo esquerdo, indexados e não indexados à superfície corpórea. Os resultados estão apresentados nas tabelas 15 e 16.

A mediana da fração de ejeção para os pacientes estudados foi de 46,4%. Os pacientes com delta-BNP acima da mediana, apresentaram uma razão de chance 3,14 vezes maior (Odds Ratio de 3,14; IC 95% 1,01- 9,75;  $p = 0,0480$ ) para a presença de uma fração de ejeção ventricular esquerda abaixo 46,4%. Não foram encontradas associações significativas para as variáveis de volumes ventriculares (VDF e VSF), massa infartada (MI) e zona peri-infarto (ZIP), mesmo quando estas variáveis foram indexadas à superfície corporal.

**Tabela 15** - Dados não indexados à superfície corpórea obtidos através de ressonância magnética cardíaca realizada no terceiro mês após o quadro de IAM – delta-BNP versus VSFVE, VDFVE, MIVE, ZPI e FEVE: regressão logística binária com VSFVE, VDFVE, MIVE e ZPI acima da mediana e FEVE abaixo da mediana como variáveis dependentes ( $n = 60$ ).

Delta-BNP acima da mediana / Delta-BNP abaixo da mediana, em relação às variáveis:	OR	95% IC.I.para Odds		p
		Inferior	Superior	
VSFVE acima da mediana	2,51	0,81	7,8	0,11
VDFVE acima da mediana	1,55	0,49	4,9	0,46
MIVE acima da mediana	2,57	0,84	7,8	0,097
ZPI acima da mediana	2,98	0,94	9,5	0,064
FEVE < 46,5%	3,14	1,01	9,75	0,048

Valor de “p” ajustado para idade, sexo, diagnóstico prévio de DM (ou HbA1c > 6,5% à admissão), dose de estatina e níveis plasmáticos de triglicerídeos.

Os resultados da regressão logística na incidência de morte súbita e re-infarto fatal, não fatal e AVC (MACE) em pacientes com o Delta-BNP acima da mediana ao final de trinta dias são mostrados na Tabela 17.



Ao final de um ano os valores de Delta-BNP acima da mediana analisados pela regressão Cox ajustada para múltiplos parâmetros se associaram também a maior incidência de morte súbita, re-infarto fatal/ não fatal e AVC e são apresentados na Tabela 18.

**Tabela 16** - Dados indexados à superfície corpórea obtidos através de ressonância magnética cardíaca realizada no terceiro mês após o quadro de IAM – delta-BNP versus VSFVE, VDFVE, MIVE, ZPI e FEVE: regressão logística binária com VSFVE, VDFVE, MIVE e ZPI acima da mediana e FEVE abaixo da mediana como variáveis dependentes (n = 48).

Delta-BNP acima da mediana / Delta-BNP abaixo da mediana, em relação às variáveis:	Odds ratio	95% C.I. for Odds		p
		Inferior	Superior	
VSFVE acima da mediana	2,42	0,6	9,5	0.20
VDFVE acima da mediana	1,30	0,3	5,0	0.70
MIVE acima da mediana	0,78	0,2	2,7	0.69
ZPI acima da mediana	0,68	0,2	2,8	0.59
FEVE < 46,5%	3,14	1,01	9,75	0.048

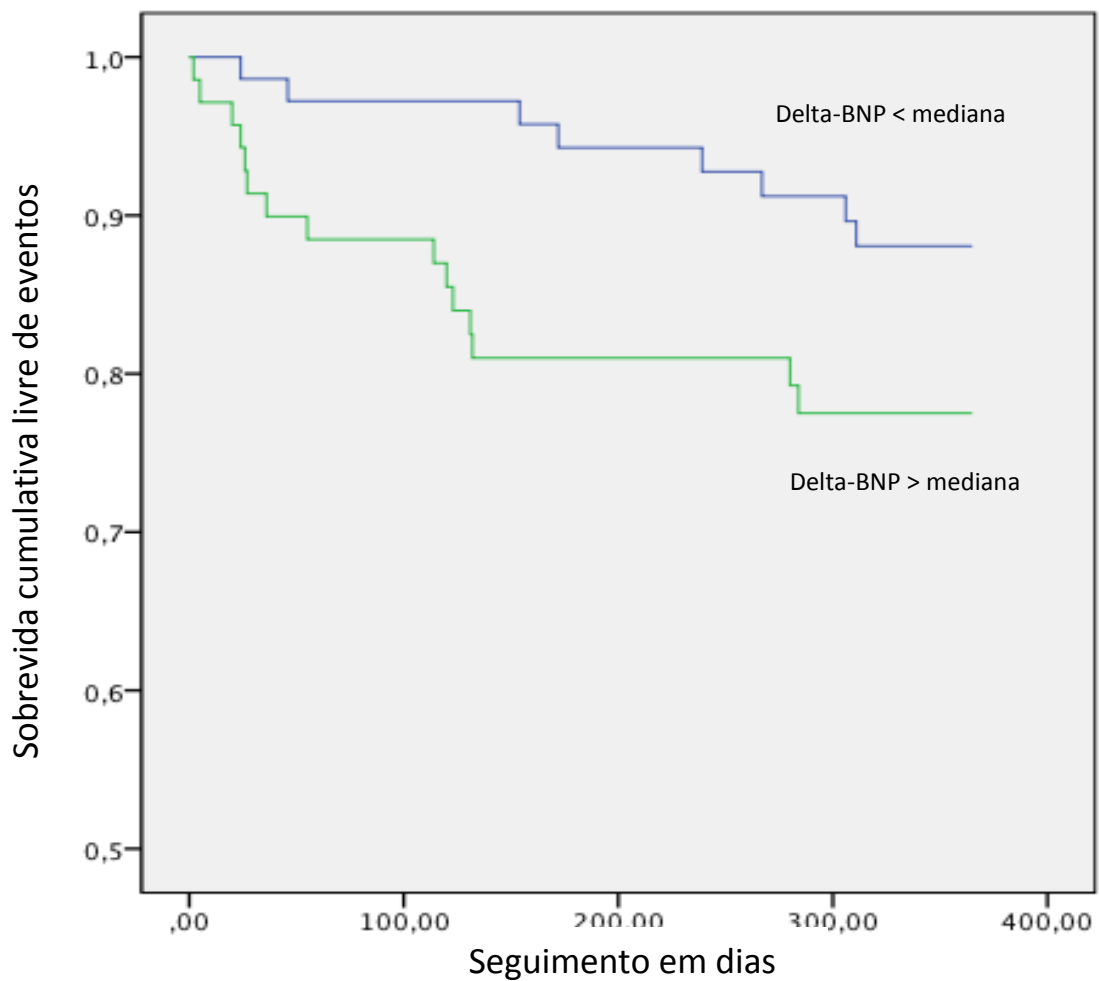
*Valor de "p" ajustado para idade, sexo, diagnóstico prévio de DM (ou HbA1c > 6,5% à admissão), dose de estatina e níveis plasmáticos de triglicérides.*

**Tabela 17** - Regressão logística binária considerando a incidência de MACE em 30 dias como variável dependente (n=150).

Delta-BNP maior que a mediana versus incidência de MACE em 30 dias.	Razão de chance	95% Intervalo de confiança para R.C.		p
		Inferior	Superior	
Não ajustado	6.94	0.81	59	0.077
Modelo ajustado para idade e sexo.	6.82	0.80	58	0.080
Modelo totalmente ajustado*	15.83	1.52	165	0.021

*\*valor de "p" ajustado para idade, sexo, diagnóstico prévio de diabetes melitus (ou HbA1c > 6,5% à admissão), triglicérides e dose de estatina. MACE: "Major Adverse Cardiac Events", Eventos cardíacos adversos graves - Morte súbita, reinfarto fatal ou não fatal e Angina Instável com hospitalização., I.C.: Intervalo de confiança; R.C.: Razão de chance.*

A sobrevida livre de eventos (infarto fatal, não fatal e morte súbita e Angina Instável com hospitalização) com diferença significativa entre os tempos de acompanhamento médio de 345 (329-360) dias e 305 (276 - 333) dias de acordo com Delta-BNP abaixo ou acima da mediana respectivamente com  $p = 0,039$  (Figura 22).



**Figura 22** - Sobrevida livre de eventos (infarto fatal, não-fatal, morte súbita e angina Instável com hospitalização) em 1 ano, de acordo com Delta-BNP acima ou abaixo da mediana.

Os pacientes com os valores de Delta-BNP acima de 80 pg/ml, ao final de trinta dias, apresentaram Risco Relativo maior de morte súbita, re-infarto fatal, não fatal e AVC (HR 15,53, IC 95% 1,52-165,  $p = 0,021$ ) (Tabela 17), com a ocorrência 8% versus 1,3% de eventos cardíacos maiores, 4,0% versus 0% de re-infarto não fatal e 4,0% versus 1,3% de morte cardiovascular (Tabela 19).

**Tabela 18** - Valores da regressão de Cox e Kaplan Meier, com desfecho de eventos cardiovasculares (MACE – morte súbita e infarto fatal e não-fatal) em 1 ano (n=150)

Delta BNP acima da mediana x incidência de MACE em 1 ano	Regressão de Cox				Kaplan Meier	
	HR	95% C.I.for HR		$p$	Breslow Sig.	Log Rank Sig.
		Inferior	Superior			
Não ajustado	2.21	0.94	5.23	0.070	p=0,063	p=0,039
Ajustado para idade e sexo	2.36	0.98	5.70	0.056		
Modelo totalmente ajustado*	2.51	1.02	6.21	0.047		

\*valor de "p" ajustado para idade, sexo, diagnóstico prévio de diabetes melitus (ou HbA1c > 6,5% à admissão), triglicerídeos e dose de estatina. Tempo de seguimento de 345 (329-360) dias e 305 (276-222) dias respectivamente nos grupos de delta-BNP abaixo e acima da mediana. MACE: "Major Adverse Cardiac Events", Eventos cardíacos adversos graves - Morte súbita, reinfarto fatal ou não fatal e Angina Instável com hospitalização.

**Tabela 19** - Percentual de eventos cardiovasculares totais em 30 dias entre os grupos de acordo com o Delta-BNP.

	Delta BNP abaixo da mediana.	Delta BNP acima da mediana.
Eventos cardiovasculares adversos maiores em 30 dias (n=150)	1,3%	8,0%
Re-infarto não-fatal	0%	4,0%
Morte cardiovascular	1,3%	4,0%

Ocorrência semelhante foi observada no final do período de um ano após a admissão. Estes pacientes (Delta-BNP > 80 pg/ml) apresentaram Risco Relativo

aumentado para os desfechos cardíacos maiores (HR 2,51, IC 95% 1,02-6,21 p = 0,047). (Tabela 18).

Na avaliação quantitativa, 46 pacientes apresentaram eventos cardiovasculares adversos maiores e destes, 65,2% foram pacientes com valores de Delta-BNP acima da mediana (Tabela 20).

Neste período de um ano a análise comparativa entre os pacientes com Delta-BNP > mediana e os pacientes com Delta-BNP < mediana mostrou a ocorrência 1,3% versus 5,3% para re-infarto fatal, 5,3% versus 1,3% para re-infarto não fatal, 1,3% versus 0% para morte súbita e 8,0% versus 2,7% para angina instável com hospitalização. (Tabela 20)

**Tabela 20** - Percentual de eventos cardiovasculares totais em 1 ano entre os grupos com o Delta-BNP abaixo e acima da mediana de 80 pg/ml.

	Delta BNP abaixo da mediana	Delta BNP acima da mediana
Eventos cardiovasculares totais em 1 ano	16 pac. (10,7%)	30 pac. (20%)
Mortes cardiovasculares nos primeiros 30 dias	1,3%	4,0%
Re-infarto fatal	5,3%	1,3%
Re-infarto não-fatal	1,3%	5,3%
Morte súbita	0%	1,3%
Angina instável com hospitalização	2,7%	8,0%

Pac: pacientes

**DISCUSSÃO.**

O presente estudo se caracterizou por ser uma Coorte prospectiva observacional de pacientes com quadro de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST acompanhados na Unidade de Cardiologia do Hospital de Base do Distrito Federal. O acompanhamento dos pacientes foi realizado pelos cardiologistas do corpo de "staffs" do Hospital serviço que seguiram os protocolos próprios do serviço e estavam de acordo com as Diretrizes das Sociedades de Cardiologia Americana, Europeia e Brasileira para o tratamento destes pacientes incluídos.

Os resultados obtidos no presente estudo, em nenhum momento, influenciaram a conduta estabelecida ou serviram de instrumento ou argumento para modificação do tratamento ministrado aos pacientes.

### **6.1 - Características da população estudada.**

O predomínio do gênero masculino (74,5%) neste modelo de estudo Coorte, com inclusão dos pacientes de forma consecutiva, aleatória e ao acaso constituiu característica individual da amostra avaliada. Este predomínio deve ser avaliado exclusivamente para este estudo e sua ocorrência poderá estar relacionada ao tamanho da amostra apesar de estar concordante com a maior incidência de infarto agudo do miocárdio em pacientes do sexo masculino no Brasil (63,4%) no período de 2008 a 2012 (63).

A maior incidência de história de hipertensão arterial (62%), seguida de sedentarismo (51%), história familiar de DAC (40%) e tabagismo (40%), fatores de risco coincidentes com a literatura (Figura 12), sinalizam a necessidade de medidas epidemiológicas para a proteção da população com estas características. Estes dados se associaram ao sobrepeso e ao aumento da circunferência abdominal presentes em todo o grupo (tabela 6).

O nível de escolaridade, em anos, dos pacientes com Delta-BNP abaixo da mediana, expressos na tabela 3, foi maior do que o nível de escolaridade dos pacientes com Delta-BNP acima da mediana ( $7,39 \pm 5,2$  anos vs  $5,7 \pm 4,5$  anos,  $p = 0,045$ ). Os pacientes com Delta-BNP abaixo da mediana foram os que apre-

sentaram melhor evolução e resultados quando à incidência de MACE em um ano. A escolaridade, em anos de estudo, deste grupo está semelhante à encontrada na população brasileira, 7,4 anos para a população em geral - Anexo D, (84-85) e 7,6 anos para a população brasileira acima de 25 anos - Anexos E e F, (86).

A escolaridade dos pacientes com Delta-BNP abaixo da mediana semelhante à escolaridade da população brasileira em geral poderia estar relacionada a uma melhor qualidade nos hábitos higiênico-dietéticos em contrapartida à baixa escolaridade dos pacientes com pior evolução em um ano. O poder aquisitivo dos pacientes não mostrou diferença entre os dois grupos de pacientes quando estratificados pelo Delta-BNP. Mais estudos relacionados a estas características serão necessários para melhor esclarecimento destas informações.

## **6.2 - Avaliação dos exames laboratoriais.**

As variações dos valores dos exames laboratoriais com o aumento do TNF- $\alpha$  e da PCR e a redução do Isoprostano podem ser explicadas pelas variações que ocorrem no IAM decorrentes do processo inflamatório em curso (Tabela 9). A falta de correlação dos valores obtidos dos marcadores inflamatórios e a possibilidade de estratificação com o Delta-BNP nos mostrou, nesta população estudada, que o processo de alteração mecânica, da dinâmica do remodelamento ventricular ou da função ventricular e a inflamação parecem não estar relacionados. Estes dados nos sugerem esta falta de correlação entre a intensidade do processo inflamatório e as alterações mecânicas e fisiopatológicas ligadas à liberação do BNP poderiam estar ligadas a processos distintos ou ao número de pacientes arrolados (87). Outros estudos neste sentido seriam necessários para um melhor esclarecimento destes achados.

Ainda na análise dos exames laboratoriais de nossos pacientes nos departamentos com um achado não esperado que foi a diferença significativa dos níveis dos triglicérides dos pacientes quando estratificados pelo Delta-BNP. Os pacientes com o Delta-BNP abaixo da mediana apresentaram valores plasmáticos dos

triglicerídeos significativamente maiores do que os valores dos pacientes com Delta-BNP acima da mediana (185 mg/dl  $\pm$  95 para 141 mg/dl  $\pm$  74;  $p=0,017$ ) (Tabela 9). Correa et al. (88) mostraram que pacientes com quadro de angina instável e infarto do miocárdio sem supra de segmento ST apresentaram queda significativas dos triglicerídeos plasmáticos quando o quadro agudo se associou à alta incidência de isquemia miocárdica recorrente. Estes autores (88) levantaram a possibilidade de que a queda dos triglicerídeos poderia estar associada ao aumento da atividade simpática estimulando a lipase lipoproteica responsável pela quebra dos triglicerídeos presentes nas lipoproteínas circulantes ricas em triglicerídeos.

A queda dos níveis triglicerídeos plasmáticos, nos pacientes do presente estudo, poderia estar relacionada ao aumento da atividade simpática nos pacientes com o Delta-BNP acima da mediana e portadores de disfunção ventricular esquerda. Mais estudos serão necessários para podermos avaliar e avançar no conhecimento da relação entre queda dos valores dos triglicerídeos e o aumento da liberação do BNP nos pacientes com quadro de infarto agudo do miocárdio.

### **6.3 - Tratamento da população estudada.**

Em relação ao tratamento ministrado os pesquisadores não tiveram qualquer influência na tomada de decisão e na conduta que foi a adotada pelos protocolos do Serviço de Cardiologia do Hospital de Base. O predomínio da trombólise química em relação à trombólise mecânica por angioplastia primária constituiu, à época da inclusão dos pacientes e da realização do estudo, característica própria do Serviço de Cardiologia do HBDF. Do total dos pacientes arrolados, 20% dos pacientes foram submetidos a tratamento clínico porque chegaram ao hospital fora da "janela" de realização da trombólise mecânica e angioplastia primária ou trombólise química com emprego de trombolítico (tempo de chegada ao hospital maior do que 12 horas após o início dos sintomas).

Os pacientes com os valores do Delta-BNP acima da mediana foram os que receberam menor dose de sinvastatina quando comparado com a dosagem



administrada para os pacientes do grupo com Delta-BNP abaixo da mediana ( $31 \pm 24$  mg/ dia versus  $25 \pm 21$  mg/dia,  $p = 0,04$ ). A ocorrência desde achado poderia estar relacionada ao efeito pleiotrópico das estatinas agindo como anti-inflamatório protegendo o miocárdio infartado minimizando o remodelamento ventricular e a disfunção do ventrículo esquerdo com consequente redução da secreção do BNP (73).

#### **6.4 - A análise do BNP da população estudada.**

As variações temporais dos níveis plasmáticos do BNP encontrados nas primeiras vinte e quatro horas do início dos sintomas (D1) com seus valores significativamente maiores no período entre 14h30min e 20h. Estes dados estão concordantes com a literatura e demonstram a liberação plasmática do BNP sob a forma de curva com a ocorrência de um momento de maior liberação do peptídeo.

Este comportamento poderá servir de referência quando do uso do BNP na estratificação de risco dos pacientes com o quadro de infarto agudo do miocárdio em curso (16).

A queda dos valores plasmáticos do BNP, no intervalo de tempo entre D1 e D5, nos pacientes com Delta-BNP abaixo da mediana poderia estar relacionada a um menor grau de comprometimento da estrutura muscular e da função ventricular esquerdas resultando em menor liberação do peptídeo natriurético cerebral. A menor ocorrência de eventos fatais e não fatais neste grupo de pacientes em um ano poderia ser justificado por este dado identificado. O inverso foi observado ocorrendo nos pacientes que apresentaram elevação dos níveis plasmáticos do BNP em 110%. Estes pacientes cursaram com maior incidência de eventos fatais e não fatais em trinta dias e ao final de um ano, concordantes com a literatura mesmo nos casos de IAM sem elevação do segmento ST (89).

Dados apresentados na tabela 24 e nas figuras 8-A e 8-B. Dados semelhantes são observados na literatura inclusive com análise comparativa com os níveis plasmáticos de norepinefrina (90) sem considerar, entretanto, a condição

clínica no momento da admissão. Os pacientes em condição diferente de Killip I foram excluídos do estudo.

Os achados de correlação moderada entre os níveis plasmáticos do BNP obtidos no quinto dia e os níveis do primeiro dia, na amostra estudada, poderiam estar sofrendo o viés da hora de coleta da amostra D1 cuja curva, nos nossos dados, identificou maior valor de BNP entre 14 e 20 horas (Figura 14). Pelos mesmos motivos o Delta-BNP não apresentou boa correlação com os níveis plasmáticos de BNP dosado no primeiro dia (Delta-BNP/D1:  $R = 0,035$ ) (Figura 17). E, finalmente, a forte correlação linear entre o Delta-BNP e os níveis plasmáticos de BNP-D5, além de não sofrer o viés da hora da coleta da amostra, sugere a importância do Delta-BNP com forte fator de estratificação dos níveis plasmáticos de BNP, conforme também observado na literatura (36, 91-92).

O delta-BNP foi capaz de discriminar desfechos de morte súbita e infartos fatais e não fatais em 30 dias quando comparado com os valores isolados do BNP-D1 e BNP-D5, evidenciados pela curva ROC (área sob a curva de 0,715,  $p = 0,031$ ; Figura 19). Em um ano esta capacidade se fez presente, porém menor e sem significância estatística. (Figura 20).

Os pacientes com o Delta-BNP acima de 80 pg/ml apresentaram maior chance de ter a fração de ejeção ventricular esquerda abaixo 46,4%, quando avaliados pela ressonância magnética (Odds Ratio de 3,14; IC 95% 1,01- 9,75,  $p = 0,0480$ ). O Delta-BNP, entretanto, não foi capaz de discriminar pacientes com fração de ejeção de ventrículo esquerdo abaixo da normalidade (55%) e entre 55% e 46,4%. Apesar da importância do Delta-BNP em poder discriminar pacientes acima da mediana através da fração de ejeção, a falta de associação significativa entre as variáveis de volumes ventriculares, massa ventricular e fração de ejeção abaixo da normalidade e entre 55% e 46% poderiam estar relacionadas ao quantitativo da amostra. A continuação da Coorte com suas avaliações periódicas poderão esclarecer e melhor definir estas informações.

Os pacientes com os valores de Delta-BNP acima de 80 pg/ml, ao final de trinta dias, apresentaram Risco Relativo maior de morte súbita, re-infarto fatal, não fatal, angina instável e hospitalização por insuficiência coronária (RC 15,53,

IC 95% 1,52-165,  $p = 0,021$ ) (Tabela 17), com a ocorrência 8% versus 1,3% de eventos cardíacos maiores, 4,0% versus 0% de re-infarto não fatal e 4,0% versus 1,3% de morte cardiovascular (Tabela 18). Os dados acima se assemelham aos encontrados na literatura, entretanto, porém nosso critério maior de inclusão foi o paciente se apresentar, por ocasião da admissão, em condição clínica Killip I (93).

Ocorrência semelhante foi observada no final do período de um ano após a admissão. Estes pacientes (Delta-BNP > 80 pg/ml) apresentaram Risco Relativo aumentado para os desfechos cardíacos maiores (HR 2,51, IC 95% 1,02-6,21  $p = 0,047$ ). Na avaliação quantitativa, 46 pacientes apresentaram eventos cardiovasculares adversos maiores e destes, 65,2% foram pacientes com valores de Delta-BNP acima da mediana (Tabela 20).

Neste período de um ano a análise comparativa entre os pacientes com Delta-BNP > mediana e os pacientes com Delta-BNP < mediana mostrou a ocorrência 1,3% versus 5,3% para re-infarto fatal, 5,3% versus 1,3% para re-infarto não fatal, 1,3% versus 0% para morte súbita e 8,0% versus 2,7% para angina instável com hospitalização. (Tabela 20).

Estes resultados corroboram a importância da utilização destas informações no melhor acompanhamento dos pacientes com o quadro de infarto agudo do miocárdio. Os pacientes com elevação do Delta-BNP e classificados à admissão na condição Killip I, constituem um grupo de pacientes de elevado risco e que deverão ser submetidos a tratamentos mais agressivos com o objetivo de prevenir o remodelamento ventricular, o surgimento de disfunção ventricular esquerda e a insuficiência cardíaca congestiva.

Constituem limitações do estudo o número reduzido de pacientes que realizaram a ressonância nuclear magnética ( $n = 60$ ), número reduzido que realizaram angioplastia primária e mesmo angioplastia de resgate e o tempo de acompanhamento de até 12 meses.

Mais estudos poderão trazer maiores evidências para o melhor entendimento do comportamento do BNP nos pacientes com quadro de insuficiência coronariana aguda.

## **7 - CONCLUSÕES.**

- A variação do BNP entre o primeiro e quinto dia após o IM pode ser utilizada como eficiente marcador prognóstico em pacientes Killip I tanto nos primeiros 30 dias quanto em 12 meses.
  
- Maior Delta-BNP se associou a pior fração de ejeção, sem se associar a outros marcadores de remodelamento ventricular.

## **8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

1. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Exp Med Surg.* 1956;14(2-3):99-112.
2. Jamieson JD, Palade GE. Specific Granules in Atrial Muscle Cells. *J Cell Biol.* 1964 Oct;23:151-72.
3. de Bold AJ, Raymond JJ, Bencosme SA. Atrial specific granules of the rat heart: light microscopic staining and histochemical reactions. *J Histochem Cytochem.* 1978 Dec;26(12):1094-102.
4. Henry JP, Pearce JW. The possible role of cardiac atrial stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J Physiol.* 1956 Mar 28;131(3):572-85.
5. Rojo-Ortega J, Bold Ad, Bencosme S. Renin-like activity in rat heart atria. *J Mol Cell Cardiol.* 1979;11(suppl 1):52.
6. Mebazaa A, Payen D. Le facteur atrial natriurétique. *Ann Fr Anesth Réanim.* 1990;9:153-68.
7. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981 Jan 5;28(1):89-94.
8. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun.* 1984 Jan 13;118(1):131-9.
9. Kangawa K, Fukuda A, Minamino N, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of beta-rat atrial natriuretic polypeptide (beta-rANP) of 5,000 daltons. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984 Mar 30;119(3):933-40.
10. Aburaya M, Minamino N, Kangawa K, Tanaka K, Matsuo H. Distribution and molecular forms of brain natriuretic peptide in porcine heart and blood. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 Dec 15;165(2):872-9.
11. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J.* 1998 May;135(5 Pt 1):914-23.
12. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest.* 1995 Sep;96(3):1280-7.
13. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation.* 1995 Sep 15;92(6):1558-64.
14. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology.* 1992 Jan;130(1):229-39.
15. Potter LR, Hunter T. Guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors: structure and regulation. *J Biol Chem.* 2001 Mar 2;276(9):6057-60.
16. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptidesystem, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest.* 1991;87(4):1402-12.
17. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev.* 2006 Feb;27(1):47-72.
18. Potter L. Regulation and therapeutic targeting of peptide-activated receptor guanylyl cyclases. *Pharmacology & Therapeutics.* 2011;130:71-82.
19. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R. Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest.* 1985 Nov;76(5):1807-11.
20. Maack T. The broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):198-207.

21. Shahin H, Bigi M, Aslani A, Daryanoosh F. Effect of professional exercises on brain natriuretic peptide. *Iranian Cardiovasc Res J.* 2009;3(4):213-6.
22. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation.* 2009 Dec 1;120(22):2177-87.
23. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engstrom G, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA.* 2009 Jul 1;302(1):49-57.
24. McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, Martin FL, Urban LH, Mahoney DW, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension.* 2006 May;47(5):874-80.
25. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Sep 4;40(5):976-82.
26. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, et al. Cardiovascular risk prediction by N-terminal pro brain natriuretic peptide and high sensitivity C-reactive protein is affected by age and sex. *J Hypertens.* 2008 Jan;26(1):26-34.
27. Mangini S, Silveira FS, Silva CP, Grativvol PS, Seguro LF, Ferreira SM, et al. Decompensated heart failure in the emergency department of a cardiology hospital. *Arq Bras Cardiol.* 2008 Jun;90(6):400-6.
28. Montera MW, Almeida DR, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LA, Rea-Neto A, et al. [II Brazilian Guidelines on Acute Cardiac Insufficiency]. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3 Suppl 3):2-65.
29. Pucci A, Wharton J, Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Needleman P, et al. Localization of brain and atrial natriuretic peptide in human and porcine heart. *Int J Cardiol.* 1992 Mar;34(3):237-47.
30. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation.* 1996 Jun 1;93(11):1963-9.
31. Pereira-Barreto A, Del Carlo C, Cardoso J, Ochiai M, Lima M, Curiati M, et al. Role of BNP levels on the prognosis of descompensated advanced heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(3):281-7.
32. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, et al. Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone. *Lancet.* 1990 Mar 31;335(8692):801-2.
33. Choy AM, Darbar D, Lang CC, Pringle TH, McNeill GP, Kennedy NS, et al. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic, and neurohormonal methods. *Br Heart J.* 1994 Jul;72(1):16-22.
34. Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y, et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996 Aug 1;78(3):284-7.
35. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet.* 1993 May 1;341(8853):1109-13.
36. 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 Jul;88(1):82-91.
37. Ciuraszkiewicz K, Janion M, Dudek D, Gawor Z. Plasma B-type natriuretic peptide as a marker of myocardial asynchrony. *Cardiology.* 2009;113(3):193-7.
38. Kannel W, Gordon T, Castelli W, Margolis J. Eletrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. *Annals of Internal Medicine.* 1970;72(6):813-22.



39. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990 May 31;322(22):1561-6.
40. Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, Lima JA, Bommer W, Klopfenstein HS, et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 2001 May 1;87(9):1051-7.
41. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977 Apr;55(4):613-8.
42. Reichek N, Helak J, Plappert T, Sutton M, Weber K. Anatomic validation of left ventricular mass estimates from clinical two-dimensional echocardiography: initial results. *Circulation.* 1983;67(2):348-52.
43. Soliman OI, Kirschbaum SW, van Dalen BM, van der Zwaan HB, Mahdavian Delavary B, Vletter WB, et al. Accuracy and reproducibility of quantitation of left ventricular function by real-time three-dimensional echocardiography versus cardiac magnetic resonance. *Am J Cardiol.* 2008 Sep 15;102(6):778-83.
44. Shimada YJ, Shiota T. A meta-analysis and investigation for the source of bias of left ventricular volumes and function by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 2011 Jan;107(1):126-38.
45. Shimada YJ, Shiota T. Underestimation of left atrial volume by three-dimensional echocardiography validated by magnetic resonance imaging: a meta-analysis and investigation of the source of bias. *Echocardiography.* 2012 Apr;29(4):385-90.
46. Underwood S, Rees R, Savage P, Klipstein R, Firmin D, Fox K, et al. Assessment of regional left ventricular function by magnetic resonance. *Br Heart J.* 1986;56:334-40.
47. Alvarenga GS, Kopel L, Dallan LA, Avila LF, Monachini MC, Lage SG. [Nuclear magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular pseudoaneurysm. An old problem, a new option]. *Arq Bras Cardiol.* 1997 Oct;69(4):251-4.
48. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 2002 Jul 1;90(1):29-34.
49. Pohost G, Hung L, Doyle M. Clinical use of cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2003;108:647-53.
50. Schwartzman P. Ressonância magnética na avaliação da cardiopatia isquêmica. *Rv Soc Bras Cardiol RGS.* 2009;16(1):1-5.
51. Heckbert SR, Post W, Pearson GD, Arnett DK, Gomes AS, Jerosch-Herold M, et al. Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, and systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Dec 5;48(11):2285-92.
52. Rehr RB, Malloy CR, Filipchuk NG, Peshock RM. Left ventricular volumes measured by MR imaging. *Radiology.* 1985 Sep;156(3):717-9.
53. Katz J, Milliken MC, Stray-Gundersen J, Buja LM, Parkey RW, Mitchell JH, et al. Estimation of human myocardial mass with MR imaging. *Radiology.* 1988 Nov;169(2):495-8.
54. Pinto I, Sousa A, Ishikawa W, Neto R, Matos L, Sousa J. Ressonância magnética e tomografia computadorizada no diagnóstico de insuficiência coronária. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2006;14(2):168-77.
55. Eggers H, Koken P, Manke D, Boesiger P, Boernert P. Combined high-resolution and real-time imaging: a technical feasibility study on coronary magnetic resonance angiography. *J Magn Reson Imaging.* 2002 Nov;16(5):584-90.

56. Giles JT, Malayeri AA, Fernandes V, Post W, Blumenthal RS, Bluemke D, et al. Left ventricular structure and function in patients with rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr;62(4):940-51.
57. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ, Jr., Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. 1998 Apr 14;97(14):1382-91.
58. Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R, et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation*. 1998 Apr 14;97(14):1375-81.
59. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):412-20.
60. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 6;51(18):1775-83.
61. Raymond RJ, Dehmer GJ, Theoharides TC, Deliargyris EN. Elevated interleukin-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J*. 2001 Mar;141(3):435-8.
62. Rosen B, Cushman M, Nasir K, Bluemke D, Edvardsen T, Fernandes V, et al. Relationship between C-reactive protein levels and regional left ventricular function in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):594-600.
63. Ministério da Saúde M. Sistema de informações de mortalidade. Óbitos por residência por ano do óbito, CID 10. . Internet. 2013.
64. Marcolino MS, Brant LCC, Araújo JG, Nascimento BR, Castro LRA, Martins P, et al. Implantação da linha de Cuidado do Infarto Agudo do Miocárdio no Município de Belo Horizonte. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):307-14.
65. Teich V, Araújo DV. Estimativa de Custo da Síndrome Coronariana Aguda no Brasil. *Rev Bras Cardiol* 2011;24(2):85-94.
66. Piegas LS, Timerman A, Nicolau JC, Mattos LA, Neto JMR, Feitosa GS, et al. III Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(supl IV):1-86.
67. Piegas LS, Nicolau JC, Feitosa GS, Neto JMR, et al. IV Diretriz da SBC sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(supl 2):e179-e264.
68. Fox KA, Anderson Jr FA, Goodman SG, Steg PG, Pieper K, Quill A, et al. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from GRACE registry. . *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2008;5(9):580-9.
69. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 27;163(19):2345-53.
70. Costa A, de Paula R, Carvalho G, Araújo J, Andrade J, de Almeida O, et al. High sodium intake adversely affects oxidative-inflammatory response, cardiac remodelling and mortality after myocardial infarction. . *Atherosclerosis*. 2012 222(1):284-91.
71. Carvalho LS, Cintra RM, Moura FA, Martins NV, Quinaglia ESJC, Coelho OR, et al. High plasma HDL-C attenuates stress hyperglycemia during acute phase of myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2012 Jan;220(1):231-6.
72. Carvalho LS, Martins NV, Moura FA, Cintra RM, Almeida OL, Quinaglia e Silva JC, et al. High-density lipoprotein levels are strongly associated with the recovery rate of insulin sensitivity during the acute phase of myocardial infarction: a study by euglycemic hyperinsulinemic clamp. *J Clin Lipidol*. 2013 Jan;7(1):24-8.

73. Quinaglia e Silva JC, Munhoz DB, Morato TN, Sposito A, C MA, Sever P, et al. Effect of betablockers (metoprolol opr propranolol on effect of simvastatin in lowering C-reactive protein in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009 feb 15;103(4):46.1-463.
74. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000 Oct 24;102(17):2031-7.
75. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. *N Engl J Med*. 1996 Sep 12;335(11):775-82.
76. Sposito AC, Santos SN, de Faria EC, Abdalla DS, da Silva LP, Soares AA, et al. Timing and dose of statin therapy define its impact on inflammatory and endothelial responses during myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 May;31(5):1240-6.
77. Killip T, 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967 Oct;20(4):457-64.
78. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med*. 2010;8:34.
79. Morrow DA, de 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 Apr 16;41(8):1264-72.
80. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2551-67.
81. Pecoits-Filho R. Diagnóstico de doença renal crônica: Avaliação da função renal. *J Bras Nefrol*. 2004;XXVI(nº 3 - supl. 1):4-5.
82. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Mar;16(3):763-73.
83. Azevedo-Filho C F HM, Petriz JLF, Mendonça LA, Moll-Filho JN, Rochitte CE. . Quantification of left ventricular infarcted mas on cardiac magnetic resonance imaging. Comparison between planimetry and the semiquantitative visual scoring method. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(nº 2):118-24.
84. SECOM. Destaques, Brasil. Presidência da República. Secretaria de Comunicação Social, Brasília. 2013;Ano VI(n.1):5, disponível em: <http://www2.planalto.gov.br/especiais/caderno-destaques/imagens/2013/marco/pag-5b.jpg/view>.
85. G1. Brasil tem a menor média de anos de estudos da América do Sul, diz Pnud. Publicação eletrônica 14/03/2013 16h08, disponível em: <http://g1.globo.com/educacao/noticia/2013/03/brasil-tem-menor-media-de-anos-de-estudos-da-america-do-sul-diz-pnud.html>. 2013.
86. IBGE. Séries históricas e estatísticas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, disponível em: <http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?vcodigo=PD164> 2013.
87. Zeybek U, Toptas B, Karaali ZE, Kendir M, Cakmakoglu B. Effect of TNF-alpha and IL-1beta genetic variants on the development of myocardial infarction in Turkish population. *Mol Biol Rep*. 2011 Nov;38(8):5453-7.
88. Correia LC, Magalhaes LP, Braga JC, Rocha MS, Lima JC, Passos LC, et al. Decrease of plasma triglycerides during the acute phase of unstable angina or non-ST elevation myocardial infarction is a marker of recurrent ischemia. *Atherosclerosis*. 2004 Nov;177(1):71-6.
89. Scotti A, Tura B, Rocha R, Albuquerque DC. Valor prognóstico do peptídeo natriurético tipo B na mortalidade de pacientes com síndrome coronariana aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):605-12.

90. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2003 Jun 10;107(22):2786-92.
91. Tapanainen J, Lindgren mK, Makikallio T, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Huikuri H. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in beta-blocking era. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(5).
92. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Rifai N, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jul 21;44(2):335-9.
93. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1998 May 19;97(19):1921-9.

## **9 - APÊNDICE.**

**Tabela 21-Apêndice - Frequência do Delta-BNP dos pacientes incluídos no estudo em condição clínica Killip 1.**

Delta BNP	Frequência	Percentual	Percentual válido	Percentual cumulativo
-.44	1	.2	.6	.6
-.27	1	.2	.6	1.2
-.19	2	.4	1.2	2.4
-.18	1	.2	.6	3.0
-.17	1	.2	.6	3.6
-.15	1	.2	.6	4.2
-.14	2	.4	1.2	5.4
-.13	1	.2	.6	6.0
-.11	1	.2	.6	6.5
-.10	1	.2	.6	7.1
-.07	2	.4	1.2	8.3
-.06	1	.2	.6	8.9
-.06	2	.4	1.2	10.1
-.05	1	.2	.6	10.7
-.05	3	.6	1.8	12.5
-.04	2	.4	1.2	13.7
-.04	2	.4	1.2	14.9
-.03	1	.2	.6	15.5
-.02	2	.4	1.2	16.7
-.02	1	.2	.6	17.3
-.02	1	.2	.6	17.9
-.01	2	.4	1.2	19.0
-.01	2	.4	1.2	20.2
-.01	1	.2	.6	20.8
-.01	2	.4	1.2	22.0
-.01	1	.2	.6	22.6
.00	7	1.3	4.2	26.8
.01	1	.2	.6	27.4
.01	2	.4	1.2	28.6
.02	2	.4	1.2	29.8
.02	3	.6	1.8	31.5
.02	1	.2	.6	32.1
.03	5	.9	3.0	35.1
.03	1	.2	.6	35.7
.04	1	.2	.6	36.3
.04	1	.2	.6	36.9
.04	1	.2	.6	37.5
.04	3	.6	1.8	39.3
.05	2	.4	1.2	40.5
.05	1	.2	.6	41.1
.05	4	.8	2.4	43.5
.06	2	.4	1.2	44.6
.07	7	1.3	4.2	48.8
.08	2	.4	1.2	50.0
.08	2	.4	1.2	51.2
.09	1	.2	.6	51.8
.09	1	.2	.6	52.4
.09	1	.2	.6	53.0
.10	2	.4	1.2	54.2
.10	5	.9	3.0	57.1
.11	3	.6	1.8	58.9
.11	2	.4	1.2	60.1
.12	2	.4	1.2	61.3
.12	3	.6	1.8	63.1
.13	2	.4	1.2	64.3
.14	2	.4	1.2	65.5
.15	1	.2	.6	66.1
.15	1	.2	.6	66.7
.16	1	.2	.6	67.3
.16	2	.4	1.2	68.5
.16	2	.4	1.2	69.6
.17	4	.8	2.4	72.0
.17	1	.2	.6	72.6
.18	1	.2	.6	73.2
.20	1	.2	.6	73.8
.20	2	.4	1.2	75.0
.21	2	.4	1.2	76.2
.22	1	.2	.6	76.8
.23	1	.2	.6	77.4
.24	1	.2	.6	78.0
.24	1	.2	.6	78.6
.25	2	.4	1.2	79.8
.26	1	.2	.6	80.4
.27	1	.2	.6	81.0
.28	2	.4	1.2	82.1
.29	1	.2	.6	82.7
.30	2	.4	1.2	83.9
.31	1	.2	.6	84.5
.31	3	.6	1.8	86.3
.33	1	.2	.6	86.9
.33	1	.2	.6	87.5
.34	3	.6	1.8	89.3
.34	2	.4	1.2	90.5
.37	1	.2	.6	91.1
.40	1	.2	.6	91.7
.41	1	.2	.6	92.3
.43	1	.2	.6	92.9
.48	1	.2	.6	93.5
.51	1	.2	.6	94.0
.52	1	.2	.6	94.6
.53	1	.2	.6	95.2
.55	1	.2	.6	95.8
.61	1	.2	.6	96.4
.64	1	.2	.6	97.0
.65	1	.2	.6	97.6
.79	1	.2	.6	98.2
.80	1	.2	.6	98.8
.87	2	.4	1.2	100.0
<b>Total Killip 1</b>	<b>168</b>	<b>31,6</b>	<b>100,0</b>	
<b>Excluídos do sistema</b>	<b>363</b>	<b>68,4</b>		
<b>Total</b>	<b>531</b>	<b>100,0</b>		

**Tabela 22-Apêndice - Teste de normalidade na análise de distribuição dos valores BNP-D1, BNP-D5 e Delta-BNP.**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estatística	df	Nível de Significância	Estatística	df	Nível de Significância
BNP D1	,087	168	,003	,924	168	,000
BNP D5	,159	168	,000	,876	168	,000
Delta-BNP	,141	168	,000	,904	168	,000

a.Lilliefors Significance Correction

**Tabela 23-Apêndice - Dados descritivos das variáveis BNP-D1, BNP-D2 e Delta BNP.**

			Estatística	Desvio padrão
BNP D1	Média		,1714	,00807
	95% Intervalo de confiança da média	Limite inferior	,1555	
		Limite superior	,1874	
	5% "Trimmed Mean" (sem os "outliers")		,1632	
	Mediana		,1500	
	Variância		,011	
	Desvio padrão		,10464	
	Minimo		,01	
	Maximo		,61	
	Limites		,60	
	Limites interquartis		,13	
	"Skewness" (assimetria)		1,173	,187
Kurtose		2,114	,373	
BNP D5	Média		,2965	,01792
	95% Intervalo de confiança da média	Limite inferior	,2612	
		Limite superior	,3319	
	5% "Trimmed Mean" (sem os "outliers")		,2752	
	Mediana		,2500	
	Variância		,054	
	Desvio padrão		,23223	
	Minimo		,02	
	Maximo		1,33	
	Limites		1,31	
	Limites interquartis		,29	
	"Skewness" (assimetria)		1,486	,187
Kurtose		2,757	,373	
Delta-BNP	Média		,1251	,01572
	95% Intervalo de confiança da média	Limite inferior	,0941	
		Limite superior	,1561	
	5% "Trimmed Mean" (sem os "outliers")		,1112	
	Mediana		,0800	
	Variância		,042	
	Desvio padrão		,20372	
	Minimo		-,44	
	Maximo		,87	
	Limites		1,31	
	Limites interquartis		,21	
	"Skewness" (assimetria)		1,249	,187
Kurtose		2,715	,373	

**Tabela 24-Apêndice** - Descrição das variáveis BNP em relação ao tratamento realizado (clínico, trombolítico ou angioplastia primária) - Foco BNP D5: tratamento clínico x TNK.

	N	Média	Desvio padrão	Erro padrão	95% Intervalo de confiança para média		Mínimo	Máximo	
					Limite inferior	Limite superior			
BNP D1	Tratamento clínico	36	,1875	,11023	,01837	,1502	,2248	,02	,52
	TNK	110	,1717	,10171	,00970	,1525	,1909	,02	,61
	ATC resgate	5	,1100	,05148	,02302	,0461	,1739	,05	,18
	ATC primária	14	,1964	,14846	,03968	,1107	,2821	,08	,51
	Total	165	,1754	,10719	,00834	,1589	,1919	,02	,61
BNP D5	Tratamento clínico	36	,4017	,28886	,04814	,3039	,4994	,04	1,04
	TNK	105	,2776	,19257	,01879	,2404	,3149	,02	,77
	ATC resgate	4	,2575	,15196	,07598	,0157	,4993	,04	,38
	ATC primária	12	,1667	,08228	,02375	,1144	,2189	,05	,35
	Total	157	,2971	,22021	,01757	,2624	,3318	,02	1,04
DELTA BNP	Tratamento clínico	31	,1897	,25106	,04509	,0976	,2818	-,19	,80
	TNK	101	,1008	,16898	,01681	,0674	,1342	-,44	,61
	ATC resgate	4	,1500	,11284	,05642	-,0296	,3296	-,01	,25
	ATC primária	12	,0225	,07887	,02277	-,0276	,0726	-,13	,14
	Total	148	,1144	,18724	,01539	,0840	,1448	-,44	,80

TNK: tenecteplase; ATC: Angioplastia; BNP: Peptídeo natriurético cerebral.



**Tabela 25-Apêndice** - Descrição das variáveis BNP em relação ao tratamento realizado (clínico, trombolítico ou angioplastia primária) - Foco BNP D5: tratamento clínico x ATC.

	N	Média	Desvio padrão	Erro padrão	95% Intervalo de confiança para média		Mínimo	Máximo	
					Limite inferior	Limite superior			
BNP D1	Tratamento clínico	36	,1875	,11023	,01837	,1502	,2248	,02	,52
	TNK	110	,1717	,10171	,00970	,1525	,1909	,02	,61
	ATC resgate	5	,1100	,05148	,02302	,0461	,1739	,05	,18
	ATC primária	14	,1964	,14846	,03968	,1107	,2821	,08	,51
	Total	165	,1754	,10719	,00834	,1589	,1919	,02	,61
BNP D5	Tratamento clínico	36	,4017	,28886	,04814	,3039	,4994	,04	1,04
	TNK	105	,2776	,19257	,01879	,2404	,3149	,02	,77
	ATC resgate	4	,2575	,15196	,07598	,0157	,4993	,04	,38
	ATC primária	12	,1667	,08228	,02375	,1144	,2189	,05	,35
	Total	157	,2971	,22021	,01757	,2624	,3318	,02	1,04
DELTA BNP	Tratamento clínico	31	,1897	,25106	,04509	,0976	,2818	-,19	,80
	TNK	101	,1008	,16898	,01681	,0674	,1342	-,44	,61
	ATC resgate	4	,1500	,11284	,05642	-,0296	,3296	-,01	,25
	ATC primária	12	,0225	,07887	,02277	-,0276	,0726	-,13	,14
	Total	148	,1144	,18724	,01539	,0840	,1448	-,44	,80

TNK: tenecteplase; ATC: Angioplastia; BNP: Peptídeo natriurético cerebral.

**Tabela 26-Apêndice-** Descrição das variáveis BNP em relação ao tratamento realizado (clínico, trombolítico ou angioplastia primária) - Foco Delta-BNP: tratamento clínico x ATC.

	N	Média	Desvio padrão	Erro padrão	95% Intervalo de confiança para média		Mínimo	Máximo	
					Limite inferior	Limite superior			
BNP D1	Tratamento clínico	36	,1875	,11023	,01837	,1502	,2248	,02	,52
	TNK	110	,1717	,10171	,00970	,1525	,1909	,02	,61
	ATC resgate	5	,1100	,05148	,02302	,0461	,1739	,05	,18
	ATC primária	14	,1964	,14846	,03968	,1107	,2821	,08	,51
	Total	165	,1754	,10719	,00834	,1589	,1919	,02	,61
BNP D5	Tratamento clínico	36	,4017	,28886	,04814	,3039	,4994	,04	1,04
	TNK	105	,2776	,19257	,01879	,2404	,3149	,02	,77
	ATC resgate	4	,2575	,15196	,07598	,0157	,4993	,04	,38
	ATC primária	12	,1667	,08228	,02375	,1144	,2189	,05	,35
	Total	157	,2971	,22021	,01757	,2624	,3318	,02	1,04
DELTA BNP	Tratamento clínico	31	,1897	,25106	,04509	,0976	,2818	-,19	,80
	TNK	101	,1008	,16898	,01681	,0674	,1342	-,44	,61
	ATC resgate	4	,1500	,11284	,05642	-,0296	,3296	-,01	,25
	ATC primária	12	,0225	,07887	,02277	-,0276	,0726	-,13	,14
	Total	148	,1144	,18724	,01539	,0840	,1448	-,44	,80

TNK: tenecteplase; ATC: Angioplastia; BNP: Peptídeo natriurético cerebral.

**Tabela 27-Apêndice - Comparações múltiplas entre as variáveis BNP-D1, BNP-D5 e Delta-BNP e o tratamento realizado (clínico, trombolítico ou angioplastia primária)**

Variável dependente	(I) Trombólise química ou ATC resgate ou ATC primária	(J) Trombólise química ou ATC resgate ou ATC primária	Diferença de média (I-J)	Desvio padrão	Nível de Sig.	95% Intervalo de confiança			
						Limite Inferior	Limite superior		
BNP D1	Teste de Tukey HSD	Tratamento clínico	TNK	,01577	,02058	,869	-,0377	,0692	
			ATC resgate	,07750	,05116	,431	-,0553	,2103	
		TNK	ATC primária	-,00893	,03376	,994	-,0966	,0787	
			Tratamento clínico	-,01577	,02058	,869	-,0692	,0377	
		ATC resgate	ATC resgate	,06173	,04902	,590	-,0655	,1890	
			ATC primária	-,02470	,03042	,849	-,1037	,0543	
	Teste de Bonferroni	Tratamento clínico	TNK	-,07750	,05116	,431	-,2103	,0553	
			ATC resgate	-,06173	,04902	,590	-,1890	,0655	
		TNK	ATC primária	-,08643	,05585	,412	-,2314	,0586	
			Tratamento clínico	,00893	,03376	,994	-,0787	,0966	
		ATC primária	TNK	,02470	,03042	,849	-,0543	,1037	
			ATC resgate	,08643	,05585	,412	-,0586	,2314	
	Teste de Bonferroni	Tratamento clínico	TNK	,01577	,02058	1,000	-,0392	,0708	
			ATC resgate	,07750	,05116	,791	-,0592	,2142	
		TNK	ATC primária	-,00893	,03376	1,000	-,0991	,0813	
			Tratamento clínico	-,01577	,02058	1,000	-,0708	,0392	
		ATC resgate	ATC resgate	,06173	,04902	1,000	-,0692	,1927	
			ATC primária	-,02470	,03042	1,000	-,1060	,0566	
	BNP D5	Teste de Tukey HSD	Tratamento clínico	TNK	,12405	,04108	,016	-,0174	,2307
				ATC resgate	,14417	,11209	,573	-,1470	,4353
			TNK	ATC primária	,23500	,07089	,006	-,0509	,4191
				Tratamento clínico	-,12405	,04108	,016	-,2307	-,0174
			ATC resgate	ATC resgate	,02012	,10835	,998	-,2613	,3016
				ATC primária	,11095	,06481	,321	-,0574	,2793
Teste de Bonferroni		Tratamento clínico	TNK	-,14417	,11209	,573	-,4353	,1470	
			ATC resgate	-,02012	,10835	,998	-,3016	,2613	
		TNK	ATC primária	,09083	,12279	,881	-,2281	,4098	
			Tratamento clínico	-,23500	,07089	,006	-,4191	,0509	
		ATC primária	TNK	-,11095	,06481	,321	-,2793	,0574	
			ATC resgate	-,09083	,12279	,881	-,4098	,2281	
Teste de Bonferroni		Tratamento clínico	TNK	,12405	,04108	,018	-,0143	,2338	
			ATC resgate	,14417	,11209	1,000	-,1555	,4438	
		TNK	ATC primária	,23500	,07089	,007	-,0455	,4245	
			Tratamento clínico	-,12405	,04108	,018	-,2338	-,0143	
		ATC resgate	ATC resgate	,02012	,10835	1,000	-,2695	,3097	
			ATC primária	,11095	,06481	,534	-,0623	,2842	
DELTA BNP		Teste de Tukey HSD	Tratamento clínico	TNK	-,16718	,06241	,041	-,3294	-,0049
				ATC resgate	-,03968	,09753	,977	-,2138	,2932
			TNK	ATC primária	,16718	,06241	,041	-,0049	,3294
				Tratamento clínico	-,08889	,03769	,090	-,1869	,0091
			ATC resgate	ATC resgate	-,04921	,09359	,953	-,2925	,1941
				ATC primária	,07829	,05605	,503	-,0674	,2240
	Teste de Bonferroni	Tratamento clínico	TNK	-,03968	,09753	,977	-,2932	,2138	
			ATC resgate	,04921	,09359	,953	-,1941	,2925	
		TNK	ATC primária	,12750	,10599	,626	-,1480	,4030	
			Tratamento clínico	-,16718	,06241	,041	-,3294	-,0049	
		ATC primária	TNK	-,07829	,05605	,503	-,2240	,0674	
			ATC resgate	-,12750	,10599	,626	-,4030	,1480	
	Teste de Bonferroni	Tratamento clínico	TNK	,08889	,03769	,118	-,0120	,1897	
			ATC resgate	,03968	,09753	1,000	-,2212	,3006	
		TNK	ATC primária	,16718	,06241	,050	-,0002	,3341	
			Tratamento clínico	-,08889	,03769	,118	-,1897	,0120	
		ATC resgate	ATC resgate	-,04921	,09359	1,000	-,2996	,2012	
			ATC primária	,07829	,05605	,988	-,0717	,2282	
	Teste de Bonferroni	Tratamento clínico	TNK	-,03968	,09753	1,000	-,3006	,2212	
			ATC resgate	,04921	,09359	1,000	-,2012	,2996	
		TNK	ATC primária	,12750	,10599	1,000	-,1560	,4110	
			Tratamento clínico	-,16718	,06241	,050	-,3341	-,0002	
		ATC primária	TNK	-,07829	,05605	,988	-,2282	,0717	
			ATC resgate	-,12750	,10599	1,000	-,4110	,1560	

A diferença da média é significativa a nível de 0,05. TNK: Tenecteplase; ATC: Angioplastia

**Tabela 28-Apêndice-** Comparações múltiplas da variáveis BNP-D5 e o tratamento realizado (clínico x trombolítico e clínico x angioplastia primária)

Variável dependente	(I) Trombólise química ou ATC resgate ou ATC primária	(J) Trombólise química ou ATC resgate ou ATC primária	Diferença de média (I-J)	Desvio padrão	Nível de Sig.	95% Intervalo de confiança	
						Limite Inferior	Limite superior
BNP D5	Teste de Tukey HSD	TNK	,12405	,04108	,016	,0174	,2307
		ATC resgate	,14417	,11209	,573	-,1470	,4353
		ATC primária	,23500	,07089	,006	,0509	,4191
	Teste de Tukey HSD	TNK	-,12405	,04108	,016	-,2307	-,0174
		ATC resgate	,02012	,10835	,998	-,2613	,3016
		ATC primária	,11095	,06481	,321	-,0574	,2793
	Teste de Bonferroni	TNK	-,14417	,11209	,573	-,4353	,1470
		ATC resgate	-,02012	,10835	,998	-,3016	,2613
		ATC primária	,09083	,12279	,881	-,2281	,4098
	Teste de Bonferroni	TNK	-,23500	,07089	,006	-,4191	,0509
		ATC resgate	-,11095	,06481	,321	-,2793	,0574
		ATC primária	-,09083	,12279	,881	-,4098	,2281
	Teste de Bonferroni	TNK	,12405	,04108	,018	,0143	,2338
		ATC resgate	,14417	,11209	1,000	-,1555	,4438
		ATC primária	,23500	,07089	,007	,0455	,4245
	Teste de Bonferroni	TNK	-,12405	,04108	,018	-,2338	-,0143
		ATC resgate	,02012	,10835	1,000	-,2695	,3097
		ATC primária	,11095	,06481	,534	-,0623	,2842
Teste de Bonferroni	TNK	-,14417	,11209	1,000	-,4438	,1555	
	ATC resgate	-,02012	,10835	1,000	-,3097	,2695	
	ATC primária	,09083	,12279	1,000	-,2374	,4191	
Teste de Bonferroni	TNK	-,23500	,07089	,007	-,4245	-,0455	
	ATC resgate	-,11095	,06481	,534	-,2842	,0623	
	ATC primária	-,09083	,12279	1,000	-,4191	,2374	

A diferença da média é significativa a nível de 0,05. TNK: Tenecteplase; ATC: Angioplastia

A diferença da média é significativa a nível de 0,05. TNK: Tenecteplase; ATC: Angioplastia

**Tabela 29-Apêndice -** Comparações múltiplas da variável Delta-BNP e o tratamento realizado (clínico x angioplastia primária)

Variável dependente	(I) Trombólise química ou ATC resgate ou ATC primária	(J) Trombólise química ou ATC resgate ou ATC primária	Diferença de média (I-J)	Desvio padrão	Nível de Sig.	95% Intervalo de confiança	
						Limite Inferior	Limite superior
DELTA BNP	Teste de Tukey HSD	TNK	,08889	,03769	,090	-,0091	,1869
		ATC resgate	,03968	,09753	,977	-,2138	,2932
		ATC primária	,16718	,06241	,041	,0049	,3294
	Teste de Tukey HSD	TNK	-,08889	,03769	,090	-,1869	,0091
		ATC resgate	-,04921	,09359	,953	-,2925	,1941
		ATC primária	,07829	,05605	,503	-,0674	,2240
	Teste de Bonferroni	TNK	-,03968	,09753	,977	-,2932	,2138
		ATC resgate	,04921	,09359	,953	-,1941	,2925
		ATC primária	,12750	,10599	,626	-,1480	,4030
	Teste de Bonferroni	TNK	-,16718	,06241	,041	-,3294	-,0049
		ATC resgate	-,07829	,05605	,503	-,2240	,0674
		ATC primária	-,12750	,10599	,626	-,4030	,1480
	Teste de Bonferroni	TNK	,08889	,03769	,118	-,0120	,1897
		ATC resgate	,03968	,09753	1,000	-,2212	,3006
		ATC primária	,16718	,06241	,050	,0002	,3341
	Teste de Bonferroni	TNK	-,08889	,03769	,118	-,1897	,0120
		ATC resgate	-,04921	,09359	1,000	-,2996	,2012
		ATC primária	,07829	,05605	,988	-,0717	,2282
Teste de Bonferroni	TNK	-,03968	,09753	1,000	-,3006	,2212	
	ATC resgate	,04921	,09359	1,000	-,2012	,2996	
	ATC primária	,12750	,10599	1,000	-,1560	,4110	
Teste de Bonferroni	TNK	-,16718	,06241	,050	-,3341	-,0002	
	ATC resgate	-,07829	,05605	,988	-,2282	,0717	
	ATC primária	-,12750	,10599	1,000	-,4110	,1560	

A diferença da média é significativa a nível de 0,05. TNK: Tenecteplase; ATC: Angioplastia

## **10 - ANEXOS.**

**ANEXO A** - Carta de Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Carta  
Nº 528 /2006 -CEP/SES-DF

Brasília, 28 de maio de 2006.

Senhor (a)  
José Carlos Quinágua e Silva  
SMHS Q 101 área especial  
Brasília DF  
70322-000  
influencia

Assunto: Encaminhamento de **Parecer de Aprovação**

Senhor (a) Pesquisador (a),

Encaminhamos a V. Sa. o Parecer Nº 082/2006 referente ao projeto de pesquisa Nº: 083/06 - "**Registro de Síndromes Coronárias Agudas no DF**" aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa, por dois anos.

Na oportunidade, destacamos os Incisos IX.1 e IX.2 da Resolução 196/96 CNS/MS concernentes às responsabilidades do pesquisador no desenvolvimento do projeto.

Informamos que será encaminhada correspondência à Diretoria de Promoção e Assistência à Saúde (DIPAS) e à Direção do (a) Incor/DF - Fundação Zerbini, para conhecimento da aprovação do projeto.

**Ressaltamos que a conduta do pesquisador, assim como o seu acesso à unidade de saúde devem seguir as normas e os procedimentos preconizados pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. O pesquisador deve se apresentar ao diretor da unidade de saúde para os procedimentos administrativos necessários.**

Atenciosamente.

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes  
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF  
Coordenadora

*Brasília - Patrimônio Cultural da Humanidade*

Comitê de Ética em Pesquisa  
Fone: 3325-4955 - Fone/Fax: 3326-0119 - e-mail: [cepsesdf@saude.df.gov.br](mailto:cepsesdf@saude.df.gov.br)  
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP.: 70.710-904

**ANEXO B** - Termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pacientes.

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.**

Você está sendo convidado (a) para participar como voluntário (a), da pesquisa sobre infarto do miocárdio no Distrito Federal. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, você tem a opção de aceitar ou não fazer parte do estudo. Caso opte por participar, assine o documento de consentimento em duas vias. Uma delas é sua e outra é do pesquisador responsável.

Compreendemos e aceitamos a sua recusa e tal decisão não acarretará em prejuízo no tratamento e atendimento.

Em caso de dúvidas você pode procurar o pesquisador Dr. Quinaglia, pelo telefone: 9981.8585 ou 3325.4443.

#### **INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

Título de projeto: REGISTRO DE SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS NO DF.

Pesquisador responsável: Dr. José Carlos Quinágua e Silva.

Co-pesquisadores: 1 - Dr. Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho

2 - Dr. Osório Luis Rangel de Almeida

#### **Descrições da pesquisa:**

A pesquisa a ser realizada procura conhecer a prevalência de infarto agudo do miocárdio no DF nos hospitais de Base de Brasília e no Hospital Universitário de Brasília (HUB). Os resultados das pesquisas poderão fornecer subsídios para uma política de saúde mais direcionada à prevenção, buscando melhorar a qualidade de vida da população.

#### **Observações importantes:**

Serão feitas várias perguntas sobre suas doenças anteriores, tratamento que vinha sendo feito e outras sobre seu estado psicológico e nutricional com duração de mais ou menos quarenta minutos.

Será colhido sangue para exames e uma parte desse material será armazenado para outras possíveis pesquisas. Em acontecendo novas pesquisas elas

serão planejadas e só serão realizadas com o seu consentimento por escrito, bem como do Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF.

Na coleta do sangue o Sr. (a) sentirá uma picada da agulha em uma das veias da parte interna do braço, como são feitas as demais coletas, onde poderá ficar pequeno hematoma.

A pesquisa não testará nenhuma medicação nova e não envolverá riscos à saúde, integridade física ou moral do paciente que será sujeito à pesquisa.

O pesquisador não receberá nenhuma remuneração por este trabalho, sendo que qualquer encargo financeiro da pesquisa estará sob sua responsabilidade. As instituições e o paciente estão livres de qualquer ônus financeiro.

A coleta de dados deverá ser autorizada e os resultados obtidos, com os dados coletados, poderão ser comunicados aos interessados, caso assim o desejarem.

Os dados da pesquisa serão posteriormente apresentados em eventos científicos e publicados em revistas científicas, sem que sejam divulgados dados de quaisquer pacientes.

Nome e Assinatura do pesquisador(a):

---

Nome e Assinatura do pesquisado(a):

---

Em caso de paciente analfabeto será necessário assinatura de uma testemunha:

---

Local e Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa: (61) 3325-4955



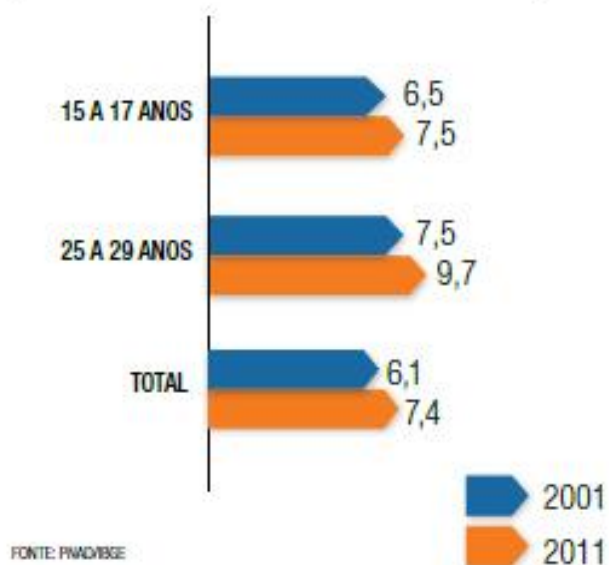
**ANEXO C** - Classificação de Killip-Kimball com base em dados clínicos na avaliação da gravidade da insuficiência ventricular esquerda em pacientes com IAM.

	<b>Sem ICC</b>	<b>ICC</b>	<b>Edema pulmonar</b>	<b>Choque</b>
Distribuição (%)	33	38	10	19
Idade média (anos)	58	65	69	67
Incidência de arritmia severa (%)	36	46	73	94
Incidência de parada cardíaca (%)	5	15	46	77
Mortalidade hospitalar	6%	17%	38%	81%

Killip, T III, Kimball, JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol.1967Oct;20(4):457-64 (77) .

**ANEXO D** - Escolaridade média da população brasileira, em anos de estudo e por faixa etária, entre 2001 e 2011.

**ESCOLARIDADE MÉDIA, EM ANOS DE ESTUDO, ENTRE 2001 E 2011 (FAIXAS ETÁRIAS SELECIONADAS)**



Aumenta a escolaridade da população

<http://www2.planalto.gov.br/especiais/caderno-destaques/imagens/2013/marco/pag-5b.jpg/view>

(84)

**ANEXO E** - Anos de estudo da população brasileira, por faixa etária, nos anos de 1995 a 2007.



Período	Anos de estudo				
	10 a 14 anos de idade	15 a 17 anos de idade	18 ou 19 anos de idade	20 a 24 anos de idade	25 anos ou mais de idade
1995	2,7	4,7	5,9	6,7	5,8
1996	2,9	5,1	6,2	6,9	6
1999	3,2	5,7	7,1	7,5	6,3
2001	3,6	6,1	7,6	8	6,6
2002	3,9	6,4	7,9	8,4	6,8
2003	4	6,7	8,1	8,7	7
2004	4,1	6,8	8,2	8,8	7,1
2005	4,1	6,9	8,4	9,1	7,2
2006	4,2	7	8,6	9,3	7,4
2007	4,2	7,1	8,8	9,5	7,6

IBGE Séries históricas e estatísticas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística disponível em : <http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?vcodigo=PD164> , <http://www.ibge.gov.br/home/> . (86)

**ANEXO F** - Números da educação nos países da América do Sul segundo o IDH, IBGE, Pnud/ONU.

País	Média de anos de escolaridade	Expectativa de anos de escolaridade	Adultos alfabetizados (acima de 15 anos)	População c/ ensino médio ou mais (*)	Satisfação com a qualidade do ensino	Evasão escolar no ensino fundamental
Chile	9,7	14,7	98,6%	74,0%	44,0%	2,6%
Argentina	9,3	16,1	97,8%	56,0%	62,6%	6,2%
Bolívia	9,2	13,5	91,2%	44,5%	57,9%	5,9%
Peru	8,7	13,2	89,6%	52,9%	49,1%	---
Guiana	8,5	10,3	---	55,6%	---	16,5%
Uruguai	8,5	15,5	98,1%	49,8%	55,8%	4,8%
Paraguai	7,7	12,1	93,9%	36,9%	66,9%	21,9%
Equador	7,6	13,7	91,9%	36,6%	74,5%	19,4%
Venezuela	7,6	14,4	95,5%	52,4%	81,2%	7,9%
Colômbia	7,3	13,6	93,4%	43,1%	71,7%	1,5%
Suriname	7,2	12,4	94,7%	43,7%	---	9,7%
BRASIL	7,2	14,2	90,3%	49,5%	53,7%	24,3%

(\*) % entre as pessoas com 25 anos ou mais.  
 Obs.: estudo não traz dados da Guiana Francesa.  
 Fonte: Pnud/ONU

G1 - Brasil tem a menor média de anos de estudos da América do Sul, diz Pnud. Publicação eletrônica 14/03/2013 16h08, disponível em: <http://g1.globo.com/educacao/noticia/2013/03/brasil-tem-menor-media-de-anos-de-estudos-da-america-do-sul-diz-pnud.html> (85)