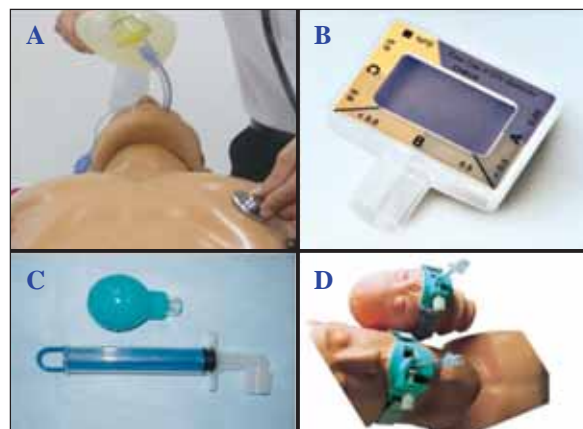


Modelo estrutural de cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  da fosfolipase  $A_2$  associada à lipoproteína.



Em A, confirmação clínica da intubação orotraqueal; em B, detector de  $CO_2$ ; em C, detectores esofágicos para confirmação da intubação orotraqueal; e em D, fixação do tubo traqueal.

## BIOMARCADORES EM DOENÇAS CARDIOVASCULARES

EDITORA CONVIDADA:  
MARIA CRISTINA DE OLIVEIRA IZAR

Proteína C-reativa, fosfolipase  $A_2$ ,  
interleucinas e moléculas de adesão  
vascular

Lipoproteína de baixa densidade  
modificada (mLDL) e anticorpos  
anti-mLDL na aterosclerose

Células endoteliais circulantes,  
progenitoras endoteliais e micropartículas

Peptídeos natriuréticos

Troponinas: biomarcador  
de lesão miocárdica

Marcadores bioquímicos de  
função endotelial e estresse oxidativo

Marcadores genéticos como  
biomarcadores: hipertrofia cardíaca  
como exemplo

## CUIDADOS CARDIOVASCULARES DE EMERGÊNCIA E RESSUSCITAÇÃO

EDITOR CONVIDADO:  
SERGIO TIMERMAN

Ressuscitação no Brasil e no mundo e o  
ILCOR (Aliança Internacional dos Comitês de  
Ressuscitação): história e Consenso 2010  
de Ressuscitação Cardiopulmonar e  
Emergências Cardiovasculares

Um novo conceito:  
ressuscitação cardiocerebral

Suporte básico de vida

Suporte avançado de vida – adulto:  
inserindo a nova corrente de sobrevivência

Síndrome coronária aguda –  
do pré-hospitalar à sala de emergência

O pré-hospitalar e os times de  
ressuscitação no Brasil e no mundo

Simulação como estratégia de  
ensino na graduação médica

XXXII

AGENDE-SE PARA O CONGRESSO  
**SOCESP 2011**

DE 23 A 25 DE JUNHO  
DE 2011



NO

**TRANSAMÉRICA EXPO CENTER**

MAIS INFORMAÇÕES:

**WWW.SOCESP.ORG.BR**

**DIRETORIA DA  
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO**

**BIÊNIO 2008-2009**

<b>Presidente:</b>	Ari Timerman
<b>Vice-Presidente:</b>	Luiz Antonio Machado César
<b>1º Secretário:</b>	Antonio de Pádua Mansur
<b>2ª Secretária:</b>	Lilia Nigro Maia
<b>1º Tesoureiro:</b>	Jorge Eduardo Assef
<b>2º Tesoureiro:</b>	João Nelson Rodrigues Branco
<b>Diretora de Publicações:</b>	Beatriz Bojikian Matsubara
<b>Diretor de Regionais:</b>	José Francisco Kerr Saraiva
<b>Diretor Científico:</b>	Edson Stefanini
<b>Diretor de Relações Institucionais:</b>	José Henrique Andrade Vila
<b>Diretor de Informática:</b>	Ibraim Masciarelli Pinto
<b>Diretor de Qualidade Assistencial:</b>	Max Grinberg

**BIÊNIO 2010-2011**

<b>Presidente:</b>	Luiz Antonio Machado César
<b>Vice-Presidente:</b>	Marcelo Biscegli Jatene
<b>1º Secretário:</b>	João Fernando M. Ferreira
<b>2ª Secretária:</b>	Auristela Isabel O. Ramos
<b>1º Tesoureiro:</b>	Raul Dias dos Santos Filho
<b>2º Tesoureiro:</b>	Jorge Eduardo Assef
<b>Diretora de Publicações:</b>	Maria Teresa Nogueira Bombig
<b>Diretor de Regionais:</b>	Carlos Costa Magalhães
<b>Diretor Científico:</b>	Francisco Antonio H. Fonseca
<b>Diretor de Relações Institucionais:</b>	José Francisco Kerr Saraiva
<b>Diretor de Informática:</b>	Pedro Silvio Farsky
<b>Diretor de Qualidade Assistencial:</b>	Henry Abensur

---

**CONSELHO EDITORIAL  
BIÊNIO 2010-2011**

ÁLVARO VEZUM  
AMANDA G. MR. SOUSA  
ANGELO AMATO V. DE PAOLA  
ANTONIO AUGUSTO B. LOPES  
ANTONIO CARLOS DE CARVALHO  
ANTONIO CARLOS PEREIRA BARRETO  
ANTONIO DE PÁDUA MANSUR  
ARITIMERMAN  
AURISTELA ISABEL RAMOS  
BEATRIZ BOJIKIAN MATSUBARA  
BENEDITO CARLOS MACIEL  
BRÁULIO LUNA FILHO  
BRUNO CARAMELLI  
CAIO DE BRITO VIANNA  
CARLOS ALBERTO BUCHFIGUEL  
CARLOS COSTA MAGALHÃES  
CARLOS EDUARDO ROCHITTE  
CARLOS V. SERRANO JR.  
CELSO AMODEO  
DALMO ANTONIO R. MOREIRA  
DANIEL BORN  
DANTE MARCELO A. GIORGI  
DIRCEU RODRIGUES ALMEIDA  
EDSON STEFANINI  
EXPEDITO E. RIBEIRO DA SILVA  
FABIO JATENE  
FAUSTO FERES

FELIX JOSÉ ALVAREZ RAMIRES  
FERNANDA CONSOLIN COLOMBO  
FERNANDO BACAL  
FERNANDO NOBRE  
FLAVIO TARASOUTCHI  
FRANCISCO ANTONIO H. FONSECA  
FRANCISCO RAFAEL M. LAURINDO  
HENRY ABENSUR  
IBRAIM MASCIARELLI PINTO  
JEDABISCEGLI JATENE  
JOÃO FERNANDO MONTEIRO FERREIRA  
JOÃO MANOEL ROSSINETO  
JOÃO NELSON R. BRANCO  
JORGE EDUARDO ASSEF  
JOSÉ CARLOS NICOLAU  
JOSÉ CARLOS PACHON MATEOS  
JOSÉ FRANCISCO KERR SARAIVA  
JOSÉ HENRIQUE ANDRADE VILA  
JOSÉ LAZARQUE ANDRADE  
JOSÉ SOARES JR.  
KATASHI KOSHI  
KLEBER G. FRANCHINI  
LEOPOLDO SOARES PIEGAS  
LILIAN GROMAIA  
LUIZ ANTONIO MACHADO CÉSAR  
LUIZ EDUARDO MASTROCOLLA  
LUIZ FELIPE R. MOREIRA

MARCELO JATENE  
MARCELO BERTOLAMI  
MARCELO LUIZ C. VIEIRA  
MARCUS VINICIUS SIMÕES  
MARIACRISTINA OLIVEIRA IZAR  
MARIATERESANOGUEIRABOMBIG  
MARIAVIRGINIA SANTANA  
MAURICIO BRAHIM SCANAVACCA  
MAX GRINBERG  
MIGUEL ANTONIO MORETTI  
NABIL MITRE  
NELSON KASINSKY  
ORLANDO CAMPOS FILHO  
OTAVIO RIZZICOELHO  
PAOLA EMANUEL APSEMANIO  
PAULO ANDRADE LOTUFO  
PAULO J. FERREIRA TUCCI  
PAULO M. PÉGO FERNANDES  
PEDRO SILVIO FARSKY  
RAUL DIAS DOS SANTOS FILHO  
RENATO AZEVEDO  
ROMEU SÉRGIO MENEZES  
RUI MANUEL DOS SANTOS PÓVOA  
ULISSES ALEXANDRE CROTTI  
VALDIR AMBROSIO MOISES  
VALTER CORREIA DELIMA  
WILLIAM AZEM CHALELA

Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo  
São Paulo - SP, Brasil. v. 1 - 1991 -  
Inclui suplementos e números especiais.  
Substitui Atualização Cardiológica, 1981 - 91.

1991, **1:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A)  
1992, **2:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1993, **3:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1994, **4:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1995, **5:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1996, **6:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1997, **7:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1998, **8:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 4 (supl B), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1999, **9:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2000, **10:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2001, **11:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2002, **12:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2003, **13:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2004, **14:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2005, **15:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 5 (supl B), 6 (supl A)  
2006, **16:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2007, **17:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2008, **18:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2009, **19:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2010, **20:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B)

ISSN 0103-8559  
RSCESP 72594

CDD<sub>16</sub> 616.105  
NLM W1  
WG100  
CDU 616.1(05)

Associação Paulista de Bibliotecários / Grupo de Bibliotecários Biomédicos  
Normas para catalogação de publicações nas bibliotecas especializadas.  
São Paulo, Ed. Polígono, 1972.

Indexada em: LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (www.bireme.br)  
Impressa no Brasil  
Tiragem: 6.220 exemplares

A **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo** (ISSN 0103-8559) é editada trimestralmente pela  
Diretoria de Publicações da SOCESP – Avenida Paulista, 2073 – Horsa I, 15º andar, Conjunto 1512 –  
Cerqueira César – São Paulo, SP – CEP 01311-940 / Tel.: (11) 3179-0044 /  
E-mail: socesp@socesp.org.br / Website: www.socesp.org.br

As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e as cartas ao Editor deverão ser dirigidas à  
sede da SOCESP. É proibida a reprodução total ou parcial de quaisquer textos constantes desta edição  
sem autorização formal e expressa de seus editores.

Para pedidos de reprints, por favor contate: SOCESP – Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo /  
Diretoria de Publicações / Tel.: (11) 3179-0044 / E-mail: socesp@socesp.org.br

Produção Gráfica: CEV - Casa Editorial Ventura / Versão e Revisão em Inglês: Livia Cais / Impressão: Gráfica Regente

---

**DIRETORIAS DAS REGIONAIS DA  
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO  
BIÊNIO 2010-2011**

**ABCDM**

**Presidente:** Silvio Cembranelli Neto  
**Vice-presidente:** José Luis Aziz  
**1º Secretário:** Rogério Krakauer  
**2º Secretário:** João Parisi Neto

**Araçatuba**

**Presidente:** Felipe Camelo Biagi  
**Vice-presidente:** Helena Cordeiro Barroso  
**1º Secretário:** Eduardo Anseloni  
**2º Secretário:** Celso Biagi

**Araraquara**

**Presidente:** Antonio Carlos Braga de Moraes  
**Vice-presidente:** Joaquim Meireles Resende Filho  
**1º Secretário:** Edson Akira Kusumoto  
**2º Secretário:** Helio Marques Malavolta

**Araras**

**Presidente:** José Luiz Ferreira dos Santos  
**Vice-presidente:** Álvaro Antonio Regis Lemos  
**1º Secretária:** Danielle Cristina Della Rosa  
**2º Secretário:** Valentin Patrício Valério

**Bauru**

**Presidente:** Julio Cesar Vidotto  
**Vice-presidente:** Christiano Roberto Barros  
**1º Secretário:** Claudir Turra Jr.  
**2º Secretário:** André Saab

**Botucatu**

**Presidente:** Katashi Okoshi  
**Vice-presidente:** Silméia Garcia Zanati  
**1º Secretária:** Meliza Goi Roscani  
**2º Secretária:** Ana Lucia Cogni

**Campinas**

**Presidente:** Fernando Mello Porto  
**Vice-presidente:** Juliano de Lara Fernandes  
**1º Secretário:** Fabio Rossi dos Santos  
**2º Secretário:** Daniel Lages Dias

**Franca**

**Presidente:** Rossini Rodrigues Machado  
**Vice-presidente:** Luiz Alfredo Husemann Patti  
**1º Secretário:** Carlos Alves Pereira  
**2º Secretário:** Ricardo Pereira C. de Oliveira

**Jundiaí**

**Presidente:** Alberando Genari Filho  
**Vice-presidente:** Paulo Alexandre da Costa  
**1º Secretário:** Wagner Tadeu Ligabó  
**2º Secretário:** Luiz Carlos Bettiani Jr.

**Marília**

**Presidente:** Paulo Celso dos Santos Moreira  
**Vice-presidente:** Ronaldo de Oliveira Junior  
**1º Secretário:** Karlo José Felix Capi  
**2º Secretário:** José Eduardo Rabello

**Piracicaba**

**Presidente:** Celise Alessandra Sobral Denardi  
**Vice-presidente:** Humberto Magno Passos  
**1º Secretário:** Luis Fernando Barone  
**2ª Secretária:** Aparecida de Fátima Boni

**Presidente Prudente**

**Presidente:** Orlando Henrique de Melo Sobrinho  
**Vice-presidente:** Margaret Assad Cavalcante  
**1º Secretário:** Adriano Oliveira Cavalheiro  
**2º Secretário:** Mozart Alves Gonçalves Filho

**Ribeirão Preto**

**Presidente:** Marcus Vinicius Simões  
**Vice-presidente:** Marcelo Garcia Leal  
**1º Secretário:** Paulo Cesar Grandini  
**2ª Secretária:** Fabiana Marques

**Santos**

**Presidente:** Hermes Toros Xavier  
**Vice-presidente:** William da Costa  
**1º secretário:** Edison Ribeiro da Cruz  
**2º secretário:** Nelson Lopes dos Santos

**São Carlos**

**Presidente:** Sergio Luis Berti  
**Vice-presidente:** José Cesar Briganti  
**1º Secretário:** Hélio Araujo Cardoso  
**2ª Secretária:** Fabiana Maria Ruas Darezzo

**São José do Rio Preto**

**Presidente:** José Carlos Aidar Ayoub  
**Vice-presidente:** José Fernando Vilela Martin  
**1ª Secretária:** Maria Helena Mandi Dias Sardilli  
**2ª Secretária:** Maria Christiane Valéria B. Braille

**Sorocaba**

**Presidente:** Otávio Ayres da Silva Neto  
**Vice-presidente:** Cássia Eliane Kusnir  
**1ª Secretária:** Márcia Cristina Gâmbaro E. Carmignani  
**2º Secretário:** Ned Maciel Oliveira

**Vale do Paraíba**

**Presidente:** Fábio Roberto da Silva Baptista  
**Vice-presidente:** Antonio Asmar Kobbaz Junior  
**1º Secretário:** José Eduardo Bastos de Araujo  
**2º Secretário:** Pedro Augusto Pascoli

---

## SUMÁRIO – TEMA 1

---

### BIOMARCADORES EM DOENÇAS CARDIOVASCULARES

**EDITORA CONVIDADA: MARIA CRISTINA DE OLIVEIRA IZAR**

---

#### 133 Carta da Editora Convidada

#### ARTIGOS

- 135 Proteína C-reativa, fosfolipase A<sub>2</sub>, interleucinas e moléculas de adesão vascular**  
*C-reactive protein, phospholipase A<sub>2</sub>, interleukins and vascular adhesion molecules*  
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, Henrique Andrade Rodrigues da Fonseca,  
Maria Cristina de Oliveira Izar
- 149 Lipoproteína de baixa densidade modificada (mLDL) e anticorpos anti-mLDL na aterosclerose**  
*Modified low-density lipoprotein (mLDL) and anti-mLDL antibodies in atherosclerosis*  
Elia Ascer, Andreia Moreira Monteiro, Magnus Gidlund
- 158 Células endoteliais circulantes, progenitoras endoteliais e micropartículas**  
*Circulating endothelial cells, endothelial progenitor cells and microparticles*  
Carolina Nunes França, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, Maria Cristina de Oliveira Izar
- 167 Peptídeos natriuréticos**  
*Natriuretic peptides*  
Fernando Vissoci Reiche, Luciana Sacilotto, Angela Cristina Matera Bolonhez, Carlos V. Serrano Jr.,  
Antônio Carlos Pereira Barretto
- 176 Troponinas: biomarcador de lesão miocárdica**  
*Troponins: myocardial injury biomarker*  
Rui Fernando Ramos, Antonio Carlos Camargo Carvalho, Edson Stefanini
- 182 Marcadores bioquímicos de função endotelial e estresse oxidativo**  
*Endothelial function and oxidative stress biomarker*  
Denise de Castro Fernandes, Francisco Rafael Martins Laurindo
- 195 Marcadores genéticos como biomarcadores: hipertrofia cardíaca como exemplo**  
*Genetic markers as biomarkers: cardiac hypertrophy as an example*  
Júlia Daher Carneiro Marsiglia, José Eduardo Krieger, Alexandre da Costa Pereira

#### Edição Anterior:

**Avaliação e Manejo do Risco Cardiovascular em Cirurgias Não-Cardíacas**

*Editor Convidado: Rui Póvoa*

**Cardiologia Intervencionista**

*Editor Convidado: Fausto Feres*

---

## SUMÁRIO – TEMA 2

---

### CUIDADOS CARDIOVASCULARES DE EMERGÊNCIA E RESSUSCITAÇÃO

**EDITOR CONVIDADO: SERGIO TIMERMAN**

---

**206 Carta do Editor Convidado**

**ARTIGOS**

**207 Ressuscitação no Brasil e no mundo e o ILCOR (Aliança Internacional dos Comitês de Ressuscitação): história e Consenso 2010 de Ressuscitação Cardiopulmonar e Emergências Cardiovasculares**

*Resuscitation in Brazil and worldwide and ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation): history and 2010 Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*

Sergio Timerman, Maria Margarita Castro Gonzalez, Karen Cristine Abrão, José Antônio Franchini Ramires, Ana Paula Quilici, Renato Delascio Lopes, Vinay Nadkarni

**224 Um novo conceito: ressuscitação cardiocerebral**

*A new concept: cardiocerebral resuscitation*

Miguel Antonio Moretti, João Fernando Monteiro Ferreira

**230 Suporte básico de vida**

*Basic life support*

Paula Menezes Luciano, Alessandra Kimie Matsuno, Rita Simone L. Moreira, André Schmidt, Antonio Pazin-Filho

**239 Suporte avançado de vida – adulto: inserindo a nova corrente de sobrevivência**

*Adult advanced cardiovascular life support: entering the new chain of survival*

Maria Margarita Castro Gonzalez, Sergio Timerman

**251 Síndrome coronária aguda – do pré-hospitalar à sala de emergência**

*Acute coronary syndrome – from pre-hospital care to the emergency room*

Luís Augusto Palma Dallan, Ari Timerman

**273 O pré-hospitalar e os times de ressuscitação no Brasil e no mundo**

*Pre-hospital care and resuscitation teams in Brazil and worldwide*

Agnaldo Píspico, João Fernando Monteiro Ferreira

**282 Simulação como estratégia de ensino na graduação médica**

*Simulation as a teaching strategy in medical schools*

Ana Paula Quilici, Karen Cristine Abrão, Sergio Timerman

**Próxima Edição:**

**Anticoagulação e Antiagregação nas Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis**

*Editor Convidado: José Carlos Nicolau*

**Avanços no Tratamento da Fibrilação Atrial**

*Editor Convidado: José Carlos P. Mateos*

# NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DE ARTIGOS NA REVISTA

## ATENÇÃO:

- A) Somente serão aceitos os artigos enviados em arquivos de texto (preferencialmente Word).
- B) A Revista tem periodicidade trimestral, **com no máximo 120 páginas**. Cada edição da Revista conterá dois temas, a critério do Diretor de Publicações. **Cada tema incluirá no máximo 6 artigos (cada artigo de autoria de um Autor Principal e até dois Coautores)**.

Para todas as edições da Revista, serão convidados dois Editores, um para cada tema. **Os Editores Convidados e todos os Autores devem ficar atentos às Normas para Publicação e segui-las para não prejudicar as fases de produção da Revista.**

## I - DADOS GERAIS PARA PREPARO DO ARTIGO

1. O artigo deverá ter aproximadamente 20 páginas, digitadas em fonte Times New Roman, tamanho 10, espaçamento entre linhas de 1,5, incluindo-se as referências bibliográficas. Poderá incluir até 4 ilustrações (figuras, fotografias, gráficos e/ou tabelas) e conter entre 25 e 30 referências (exceções serão analisadas pelos Editores).
2. Evitar ao máximo o uso de abreviaturas, mesmo as consagradas.

3. Evitar escrever palavras em letras maiúsculas, principalmente os nomes dos autores (no texto ou nas referências).
4. Não usar a tecla de espaços para abrir parágrafos.
5. Texto corrido, sem necessidade de formatação especial (paginação, recuos etc.).
6. Tabelas deverão ser digitadas de forma simples, com os dados de cada coluna separados apenas pela tecla "TAB", e no mesmo processador/editor de texto utilizado para o restante do texto.

## II - SEQUÊNCIA DA DISPOSIÇÃO DO TEXTO

Os artigos deverão ser entregues na disposição a seguir e somente serão considerados completos se incluírem todos os itens:

### PÁGINA INICIAL

1. Título em português.
2. Autor(es).
3. Instituição(ões).
4. Endereço para correspondência, incluindo CEP, telefone, fax, e-mail etc. (telefone, fax, e-mail ou outros meios de contato não serão publicados na Revista).

### SEGUNDA PÁGINA

1. Resumo com aproximadamente 250 palavras.
2. Descritores: até cinco (obter os termos no "DeCS — Descritores em Ciências da Saúde", disponível no *website*: <http://decs.bvs.br>).

# O SISTEMA CERTO PARA CADA NECESSIDADE

1.500.000 exames realizados por ano com os sistemas Cardios no Brasil



## Padrão Ouro em Holter e MAPA no Brasil

Softwares de Análise de Holter

**CardioSmart** **Pacer**

**CardioLoop**

e Transmissão de Exames e Laudos via Internet

**CardioNet**

**CARDIOS**

Acessórios de baixo custo para todos os equipamentos

Sistemas Avançados de Avaliação Cardiológica  
Av. Paulista, 509 1º andar Tel. Geral: 11 3883-3000  
01311-910 São Paulo SP Fax: 11 3883-3060  
Vendas: 11 3883-3030  
[www.cardios.com.br](http://www.cardios.com.br) SSC: 11 3883-3010



#### TERCEIRA PÁGINA

1. Título em inglês.
2. *Abstract* com aproximadamente 250 palavras.
3. *Key words*: até cinco (obter os termos no “Cumulated Index Medicus, Medical Subject Headings”).

#### QUARTA PÁGINA EM DIANTE

1. Corpo do texto: Organizado em intertítulo, subtítulo etc. Procurar elaborar texto com abordagem ampla e atual do assunto, incluindo as referências bibliográficas mais relevantes.

#### PÁGINA DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Referências numeradas de acordo com a ordem de entrada no texto, e nunca em ordem alfabética. Seguir as Normas de Vancouver (“Vancouver Style”), consultando o *website*: [www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)
2. Incluir 25 a 30 referências relevantes.

#### Exemplos de referências bibliográficas:

##### Artigo de Revista com até 6 Autores, citar todos os Autores

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Jul 25;347(4):284-7.

##### Artigo de Revista com mais de 6 Autores, citar os seis primeiros Autores seguidos de et al.

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935(1-2):40-6.

#### Instituição como Autor

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension*. 2002;40(5):679-86.

#### Sem indicação de autoria

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

#### Volume com Suplemento

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache*. 2002;42 Suppl 2:S93-9.

#### Livros

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

#### Capítulo de livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

#### Monografias / Dissertações / Teses

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

#### Eventos

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza’s computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic*



### CX50 - Em qualquer lugar



Introduzindo Philips CX50, uma nova classe de ultra-compactos. Agora você não precisa escolher entre performance e portabilidade. Dotado de capacidade premium, com tecnologia PureWave, o desempenho dele é excelente. Ótima performance e qualidade de imagem em qualquer lugar que você possa estar.

**PHILIPS**  
sense and simplicity

programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

#### TABELAS

Devem ser apresentadas apenas quando necessário para a efetiva compreensão do trabalho, não contendo informações redundantes já mencionadas no corpo do texto, e numeradas por ordem de citação. Devem ser apresentadas em páginas separadas e configuradas em espaço duplo, utilizando a tecla "TAB" para sua formatação. Devem ser enumeradas em numeral arábico e conter título curto. Utilizar a mesma fonte do texto. Indicar os marcadores de rodapé na seguinte ordem: \*, †, ‡, §, #, \*\*. Não usar linhas verticais entre as colunas. Utilizar linhas horizontais apenas nas partes superior e inferior do cabeçalho e na parte inferior da tabela. As abreviações utilizadas devem ser definidas no rodapé da tabela.

#### FIGURAS

As figuras devem ser submetidas em alta resolução, e serão avaliadas pelos Editores. Devem ser enviadas em formato JPEG ou TIFF, preferencialmente, ou também em PDF.

As legendas das figuras devem constar em páginas separadas e permitir sua perfeita compreensão, independentemente do texto. As abreviações usadas nas figuras devem ser explicitadas nas legendas.

#### III - ENVIO DO MATERIAL

Os artigos (textos, figuras, fotografias e gráficos) deverão ser enviados unicamente via Internet para o e-mail do Editor responsável pelo tema para o qual o Autor foi convidado a escrever.

**IV – ATENÇÃO: Solicitamos aos Autores de cada artigo que elaborem um teste de múltipla escolha relativo ao assunto abordado no texto. Esse material será disponibilizado no *website* [www.soces.org.br](http://www.soces.org.br), para educação médica continuada dos leitores da Revista.**

#### V - DIREITOS AUTORAIS

Os autores deverão encaminhar, previamente à publicação, a seguinte declaração escrita e assinada, inclusive pelos Coautores:

“O(s) Autor(es) abaixo assinado(s) transfere(m) todos os direitos autorais do artigo (título do artigo) à **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**. O(s) signatário(s) garante(m) que o artigo não infringe os direitos autorais ou qualquer outro direito de propriedade de terceiros, e confirma(m) que sua versão final foi revisada e aprovada por ele(s).”

Todos os artigos publicados tornam-se propriedade permanente da **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo** e não podem ser publicados sem o consentimento por escrito de seus Editores.

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS

## CENTRO DE CARDIOLOGIA

PROXIMIDADE, CUIDADO E CALOR HUMANO

### II Curso Prático de Ultrassom Intracoronário 13 e 14 de Agosto de 2010

Coordenadores: Dr. Pedro A. Lemos, Dr. Luiz Junya Kajita, Dr. Antônio Esteve Filho, Dr. José Mariani Jr. e Prof. Dr. Roberto Kalil Filho.

O Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa dispõe de cinco Centros de Treinamento equipados com moderna infraestrutura para cursos e pesquisa tecnológica em cirurgia.

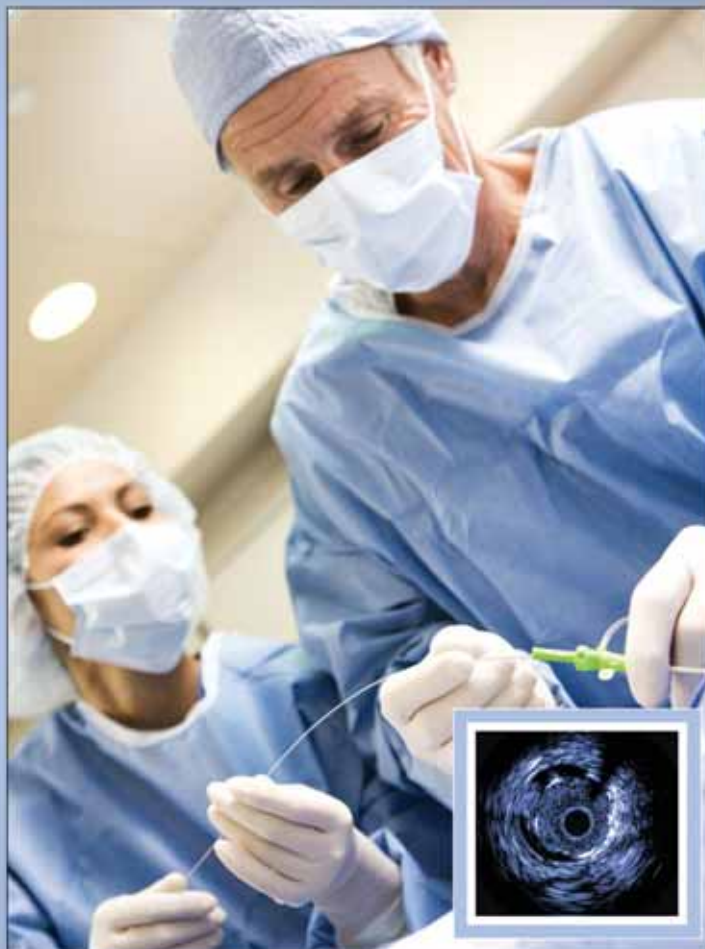
Os cursos oferecidos são credenciados pelo MEC.

NOSSA ESPECIALIDADE É CUIDAR DA SUA



**INSTITUTO SÍRIO-LIBANÊS  
DE ENSINO E PESQUISA**

Para mais informações acesse:  
[www.hospitalirioibanês.org.br/iep](http://www.hospitalirioibanês.org.br/iep)



## Biomarcadores em doenças cardiovasculares

O termo biomarcador define uma característica que pode ser objetivamente mensurada e avaliada como um indicador de um processo biológico normal, de processos patológicos ou mesmo de uma resposta a uma intervenção terapêutica, farmacológica ou não. Essa é a definição proposta pelo *National Institutes of Health study group - Biomarker Definitions Working Group*, em 2001. Em medicina, é um indicador de um estado particular de doença ou um estado particular de um organismo. No passado, referir-se a “biomarcadores” era primariamente avaliar o papel de indicadores fisiológicos como “pressão arterial” ou “frequência cardíaca”. No entanto, mais recentemente, o termo biomarcador tem sido utilizado de maneira mais abrangente, englobando marcadores bioquímicos, exames diagnósticos de imagem ou mesmo marcadores moleculares.

Quanto a sua classificação e de acordo com sua validação, os biomarcadores podem ser relacionados à história natural de uma doença e correlacionarem-se com índices clínicos conhecidos; ou podem capturar os efeitos de intervenção terapêutica conforme seu mecanismo de ação; ou ainda podem substituir desfechos clínicos baseados em evidências científicas epidemiológicas, terapêuticas, fisiopatológicas ou outras.

Cabe aqui definir alguns conceitos básicos epidemiológicos para auxiliar a compreensão dos termos que serão utilizados ao longo do tema “Biomarcadores em doenças cardiovasculares”, nesta edição da **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**. Considera-se fator de risco quando este se associa a uma doença e apresenta relação causal. Já o marcador de risco associa-se com a doença (estatisticamente), mas não é necessariamente causador da doença, e pode ser uma medida do processo da própria doença.

A avaliação de um biomarcador permite, pela sua relação com os desfechos, estabelecer uma condição de desfecho substituto. Já a validação do biomarcador requer a comparação com outros testes ou técnicas disponíveis, com medidas de sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade.

Dessa forma, muitos testes utilizados comumente na prática clínica são considerados biomarcadores. A maioria foi identificada com base em extrapolação de estudos de fisiologia ou de mecanismos biológicos. Com o avanço do conhecimento e da experiência clínica, alguns desses testes evoluíram para marcadores substitutos aos desfechos em ensaios clínicos, sendo aplicados como indicadores de mudanças tanto para melhor como para pior. Esses desfechos substitutos devem ser interpretados com uma visão crítica, pois não têm a relevância de um desfecho dito “duro”, como mortalidade, infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico.

No entanto, a identificação de biomarcadores como marcadores de desfechos substitutos alavancou a pesquisa nesse campo, a qual foi transformada em escala industrial, com novos potenciais biomarcadores sendo descobertos e padronizados, muitos ainda necessitando validação de sua aplicabilidade em estudos clínicos, não estando restritos apenas a sua capacidade de predição de risco, mas visando a novas estratégias terapêuticas, novas formas de manuseio clínico, técnicas moleculares, métodos sofisticados de imagem, e a perspectiva de terapias promissoras.

Na pesquisa de novos biomarcadores, muitos candidatos em potencial terão um futuro promissor, enquanto outros serão abandonados, quer por não aumentarem nossa precisão no diagnóstico, quer por custo excessivo ou por trazer riscos/malefícios aos pacientes. O processo de descoberta de novos biomarcadores é contínuo, dinâmico e a medicina translacional nos trará a oportunidade de rever o conhecimento integrado da complexa fisiologia e fisiopatologia humanas a cada novo estudo, com base nas hipóteses geradas.

O uso dos biomarcadores pressupõe que sejam cumpridos certos requisitos, como análise de dados de estudos prévios a seu desenvolvimento, estudos pré-clínicos e clínicos até a aprovação do uso desse marcador pelas agências regulatórias; finalmente, o marcador poderá ser utilizado na prática clínica para diagnóstico, prognóstico, monitoração da terapêutica ou como medida preditiva, apenas após todas as etapas anteriores terem sido cumpridas.

Esta edição conta com a colaboração de autores de várias subáreas da cardiologia que exploram com maestria os diferentes aspectos dos biomarcadores nas doenças cardiovasculares. No primeiro capítulo é explorado o papel da “Proteína C-reativa, fosfolipase A<sub>2</sub>, interleucinas e moléculas de adesão vascular” no desenvolvimento e complicações da doença aterosclerótica, e, destes, quais têm ou terão potencial utiliza-

---

## CARTA DA EDITORA CONVIDADA

---

de na prática clínica. A contribuição das lipoproteínas modificadas e seu papel na ativação do sistema imune são contemplados no capítulo “Lipoproteína de baixa densidade modificada (mLDL) e anticorpos anti-mLDL na aterosclerose”. Os autores enfatizam propriedades fisiopatológicas da LDL minimamente modificada (mLDL) e o potencial dos autoanticorpos anti-LDL oxidada como biomarcadores na detecção, avaliação, diagnóstico e acompanhamento da aterosclerose. Novos biomarcadores da função endotelial, um grupo de marcadores do *turnover* dessas células é apresentado no capítulo “Células endoteliais circulantes, progenitoras endoteliais e micropartículas”, em que o papel das células progenitoras endoteliais, das células endoteliais circulantes e das micropartículas de diferentes populações celulares é apresentado em abrangente revisão de literatura, buscando melhor entendimento dos processos de lesão e reparo endoteliais em condições fisiológicas e fisiopatológicas. No capítulo “Peptídeos natriuréticos”, a importância desses peptídeos foi amplamente discutida como marcador de disfunção ventricular, e sua aplicabilidade clínica parece inquestionável. Por outro lado, a utilização das troponinas já foi incorporada ao arsenal de biomarcadores nas síndromes isquêmicas agudas e as dosagens de alta sensibilidade permitiram uma redefinição dos critérios de infarto agudo do miocárdio, além de suas outras aplicações. Esses aspectos são discutidos em profundidade no capítulo “Troponinas: biomarcador de lesão miocárdica”.

Finalmente, os capítulos “Marcadores bioquímicos de função endotelial e estresse oxidativo” e “Marcadores genéticos como biomarcadores: hipertrofia cardíaca como exemplo” são bons exemplos da evolução surpreendente dos biomarcadores no campo da medicina translacional, integrando o conhecimento da ciência básica a sua aplicação clínica na avaliação diagnóstica e prognóstica das doenças cardiovasculares.

Boa leitura!

*Maria Cristina de Oliveira Izar*  
*Editora Convidada*

---

# PROTEÍNA C-REATIVA, FOSFOLIPASE A<sub>2</sub>, INTERLEUCINAS E MOLÉCULAS DE ADESÃO VASCULAR

FRANCISCO ANTONIO HELFENSTEIN FONSECA<sup>1</sup>, HENRIQUE ANDRADE RODRIGUES DA FONSECA<sup>1</sup>,  
MARIA CRISTINA DE OLIVEIRA IZAR<sup>1</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2010;20(2):135-48  
RSCESP (72594)-1849

A proteína C-reativa de alta sensibilidade vem sendo proposta como um biomarcador de desfechos cardiovasculares desde a década passada, quando foram descritos os primeiros estudos observacionais sugerindo um promissor valor preditivo, tanto para desfechos coronários como para o acidente vascular cerebral isquêmico. Em paralelo, cresceram as evidências de que a aterosclerose, o substrato comum dessas doenças cardiovasculares, seja um contínuo processo inflamatório vascular. Dessa forma, a busca por biomarcadores inflamatórios tornou-se foco de grande interesse, determinando a realização de importantes estudos clínicos e experimentais. Nos dois últimos anos, o papel da proteína C-reativa foi mais firmemente estabelecido com base no estudo JUPITER e em meta-análise para desfechos cardiovasculares e mortalidade total. De fato, a utilização de uma estatina efetiva nesses pacientes com valores relativamente normais de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), mas com níveis elevados de proteína C-reativa de alta sensibilidade, promoveu surpreendente redução de desfechos cardiovasculares. Vários outros biomarcadores promissores estão em avaliação, sendo também promissora a fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>). O envolvimento das PLA<sub>2</sub> nos desfechos cardiovasculares pode estar relacionado à progressão da placa aterosclerótica, estando presente no interior de placas, havendo envolvimento da enzima com suscetibilidade à ruptura. O papel dessa enzima na placa ainda é controverso, havendo evidências da presença tanto de Lp-PLA<sub>2</sub> como de PLA<sub>2</sub>, com diferentes atividades catalíticas quando associadas ou não às lipoproteínas e atividades distintas entre as lipoproteínas de baixa (LDL) e alta (HDL) densidades. As citocinas participam da fisiopatologia da aterosclerose com ações anti-/pró-inflamatórias, po-

## C-REACTIVE PROTEIN, PHOSPHOLIPASE A<sub>2</sub>, INTERLEUKINS AND VASCULAR ADHESION MOLECULES

Highly-sensitive C-reactive protein has been proposed as a marker of cardiovascular events since the last decade, when the first observational studies showed its promising predictive value for both coronary events and ischemic stroke. Meanwhile, there has been increasing evidences that atherosclerosis, the common aspect of these cardiovascular diseases, is a continuous inflammatory process. Therefore, the search for inflammatory biomarkers has become an important focus of interest, leading to the conduction of important clinical and experimental investigations. In the last two years, the role of C-reactive protein was firmly established on basis of the JUPITER trial and in recent meta-analysis for cardiovascular events and total mortality. In fact, the use of effective statin on patients with relatively normal low-density lipoprotein cholesterol levels (LDL-cholesterol), but with high levels of C-reactive protein was associated with a substantial decrease in cardiovascular events. Several other promising biomarkers have been evaluated, and phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), in particular, seems to be very promising. The participation of PLA<sub>2</sub> in cardiovascular events may be related to progression of the atherosclerotic plaque, since it might be detected inside plaques, playing a role in plaque rupture. The precise role of this enzyme in plaques is still controversial, with evidences for Lp-PLA<sub>2</sub> and for PLA<sub>2</sub>, presenting different catalytic activities when associated or not to lipoproteins, and distinct activities in low-density (LDL) or high density (HDL) lipoproteins. Cytokines participate in the pathophysiology of atherosclerosis, presenting anti-/pro-inflammatory actions, and thus can serve as additional markers to

---

<sup>1</sup> Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)/Escola Paulista de Medicina (EPM) – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Henrique Andrade Rodrigues da Fonseca – Setor de Lípidos, Aterosclerose e Biologia Vascular – Disciplina de Cardiologia –  
Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)/Escola Paulista de Medicina (EPM) –  
Rua Pedro de Toledo, 276 – Vila Clementino – São Paulo, SP – CEP 04039-030

---

dendo, assim, servir como auxiliares na estratificação do risco associadas a fatores de risco tradicionais ou como possíveis marcadores independentes do risco cardiovascular. Já as moléculas de adesão parecem trazer à tona um novo mecanismo de avaliação do quanto o sistema imune está sendo solicitado, e as possíveis regiões de agressão. No entanto, há a necessidade de estudos prospectivos de longa duração para avaliar o grau de predição desses biomarcadores nos diferentes aspectos das doenças cardiovasculares.

**Descritores:** Proteína C. Fosfolipase A2. Interleucinas. Moléculas de adesão. Acidente vascular cerebral. Doença das coronárias.

the classic risk factors on risk stratification, or as possible independent predictors of cardiovascular risk. On the other hand, adhesion molecules seem to bring about a new mechanism to evaluate immune system activation and possible involved target organs. However, long-term prospective studies are required to evaluate these biomarkers as good predictors in the different aspects of cardiovascular diseases.

**Descriptors:** Protein C. Phospholipase A2. Interleukins. Adhesion molecules. Stroke. Coronary disease.

O papel dos fatores de risco tradicionais, particularmente do colesterol, na fisiopatologia da doença arterial coronária tem sido firmemente estabelecido. Por outro lado, a utilidade de biomarcadores inflamatórios na estratificação de risco permanece controversa.

## PROTEÍNA C-REATIVA

Uma importante contribuição do estudo JUPITER<sup>1</sup> foi a de relatar o benefício de uma estatina efetiva em pacientes identificados como de risco aumentado com base nos níveis de proteína C-reativa e não nos níveis de colesterol. Os surpreendentes achados desse estudo estão de acordo com a visão atual da inflamação, como tendo papel chave na aterosclerose, aumentando o debate para o maior uso da proteína C-reativa de alta sensibilidade na identificação de indivíduos sob risco. Entretanto, o estudo teve limitações, pela falta de inclusão de um grupo com proteína C-reativa de alta sensibilidade baixa, que permitisse, de fato, melhor avaliação da contribuição desse marcador. Além disso, durante a seleção de pacientes, muitos não foram incluídos no estudo por apresentarem colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) > 130 mg/dl ou terem proteína C-reativa de alta sensibilidade < 2 mg/l, sugerindo a necessidade de rastrear muitos indivíduos para identificar os pacientes elegíveis ao tratamento. Embora grande porcentual de eventos coronários fatais e não-fatais tenha sido relatado nesses indivíduos sem elevação de colesterol, o conceito de que a doença coronária ocorra na ausência de clássicos fatores de risco (diabetes, hipertensão arterial ou tabagismo) tem sido questionado. De fato, a exposição a esses tradicionais fatores de risco parece muito comum nesses pacientes e não mais de 10% dos pacientes coronários não possuem ao menos um desses tradicionais fatores de risco.<sup>2</sup>

### Inflamação na fisiopatologia da aterosclerose

A aterosclerose é agora reconhecida como doença inflamatória, sendo a ruptura da placa ateromatosa o mecanismo

de trombose coronária em 75% dos casos. A inflamação também determina erosão superficial do endotélio, que ocorre mais frequentemente em indivíduos idosos, mulheres e naqueles com diabetes melito, e causa eventos aterotrombóticos em aproximadamente 25% dos pacientes.<sup>3</sup> As características da placa vulnerável incluem grande núcleo lipídico e presença de células inflamatórias, principalmente macrófagos e linfócitos no sítio de ruptura da placa.<sup>4</sup>

Dessa forma, tem sido de considerável interesse o estudo de biomarcadores inflamatórios que possam identificar pacientes em risco, principalmente na ausência de tradicionais fatores de risco.

Dentre os vários novos marcadores, a proteína C-reativa de alta sensibilidade parece ser o mais promissor marcador disponível para a doença cardiovascular e pode se constituir em novo alvo terapêutico. Recente meta-análise demonstrou dados muito expressivos para a utilidade desse biomarcador na prevenção primária da doença cardiovascular.

Essa meta-análise<sup>5</sup> avaliou 160.309 indivíduos, em 54 estudos, sem história prévia de doença cardiovascular (correspondendo a 1,31 milhão de pacientes-ano) expostos ao risco de desfechos cardiovasculares. A concentração da proteína C-reativa associou-se com o risco de doença isquêmica vascular e mortalidade não-cardiovascular. A relação de risco para um desvio padrão de aumento da proteína C-reativa foi de 1,63 [intervalo de confiança de 95% (IC 95% 1,51-1,76)] quando ajustada para idade e sexo, e de 1,37 (IC 95% 1,27-1,48) quando ajustada para fatores de risco convencionais. Para os mesmos ajustes foi de 1,44 (IC 95% 1,32-1,57) e 1,27 (IC 95% 1,15-1,40) para acidente vascular cerebral isquêmico, de 1,71 (IC 95% 1,53-1,91) e 1,55 (IC 95% 1,37-1,76) para mortalidade vascular, e de 1,55 (IC 95% 1,41-1,69) e 1,44 (IC 95% 1,40-1,68) para mortalidade não-cardiovascular.

A interpretação dos autores foi de que a concentração da proteína C-reativa de alta sensibilidade apresenta asso-

ciação contínua com o risco de doença isquêmica do coração, com o acidente vascular isquêmico, com a mortalidade vascular e com a mortalidade por diversos tipos de câncer e doenças pulmonares (a associação persistiu após exclusão de tabagistas).<sup>5</sup>

### Proteína C-reativa nas prevenções primária e secundária

A utilidade da proteína C-reativa de alta sensibilidade como novo biomarcador para doença cardiovascular foi reconhecida em 1997 com duas importantes contribuições: a publicação do estudo *European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT)*<sup>6</sup> e do *Physicians' Health Study*<sup>7</sup>. No primeiro, existiu aumento de duas vezes das taxas de eventos coronários entre os pacientes no mais alto quintil da proteína C-reativa de alta sensibilidade, comparativamente àqueles nos primeiros quatro quintis. No segundo estudo, com grande coorte prospectiva de aproximadamente 22 mil homens inicialmente saudáveis, existiu clara relação entre os níveis basais de proteína C-reativa de alta sensibilidade no mais alto quartil e a incidência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Subsequentemente, muitos outros estudos confirmaram o valor preditivo da proteína C-reativa de alta sensibilidade para eventos vasculares em uma variedade de populações, mesmo entre idosos.<sup>8-10</sup> Vários estudos observacionais, como o *Framingham Heart Study*, sugeriram a importância da proteína C-reativa de alta sensibilidade como preditor independente de risco vascular e sua habilidade em reclassificar indivíduos para mais alta ou mais baixa categorias de risco quando utilizado em adição aos tradicionais fatores na predição global do risco.<sup>11,12</sup>

Paralelamente a esses aspectos, tem existido grande interesse nesse marcador em decorrência de alguns surpreendentes achados em estudos com estatinas. O primeiro veio com o *Cholesterol and Recurrent Events (CARE)*.<sup>13</sup> Entre sobreviventes de infarto do miocárdio, os níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade tenderam a aumentar com o tempo no braço placebo, enquanto decréscimo desse marcador foi observado entre os pacientes alocados para a terapia com pravastatina. Além disso, no estudo de prevenção primária para eventos agudos coronários, o *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)*<sup>14</sup>, a terapia com lovastatina foi efetiva para reduzir a incidência do primeiro evento coronário não apenas entre os indivíduos com altos níveis de colesterol, mas também entre aqueles com valores elevados de proteína C-reativa de alta sensibilidade, mesmo para indivíduos com valores de colesterol relativamente normais ou baixos. Entretanto, nenhum benefício do tratamento ativo foi observado para os indivíduos com níveis baixos de LDL-colesterol e também de proteína C-reativa de alta sensibilidade.

É interessante observar que, no estudo *Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL)*<sup>15</sup>, a menor progressão anatômica da aterosclerose coronária examinada pelo ultrassom intracoronário foi observada entre os pacientes com maior redução de ambos, LDL-colesterol e proteína C-reativa de alta sensibilidade, após tratamento com estatinas. No estudo, tratamento intensivo com atorvastatina 80 mg em comparação com pravastatina 40 mg foi associado com mais pronunciada redução dos níveis séricos tanto de LDL-colesterol (-46,3% vs. -25,2%;  $p < 0,001$ ) como de proteína C-reativa de alta sensibilidade (-36,4% vs. -5,2%;  $p < 0,001$ ).<sup>16</sup>

No *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22)*<sup>17</sup>, novas e importantes informações foram obtidas. Entre os 3.745 pacientes com síndromes coronárias agudas aleatoriamente destinados para tratamento com pravastatina ou atorvastatina, o maior benefício clínico ocorreu não apenas para os indivíduos que atingiram LDL-colesterol  $< 70$  mg/dl, mas também entre aqueles que atingiram valores de proteína C-reativa de alta sensibilidade  $< 2$  mg/l.

### Estudo JUPITER: desenho e objetivos

Quando o estudo JUPITER foi proposto, o uso de estatinas estava bem estabelecido para indivíduos de alto risco, incluindo aqueles em prevenção secundária, os hipercolesterolêmicos ou com diabetes melito. Entretanto, o uso mais amplo de estatinas na prevenção primária ainda não havia sido adotado, a despeito de favoráveis resultados observados nos estudos AFCAPS/TexCAPS<sup>18</sup> e WOSCOPS<sup>19</sup>.

O estudo JUPITER foi proposto para examinar se o uso de rosuvastatina 20 mg poderia reduzir as taxas dos primeiros eventos cardiovasculares principais, incluindo morte cardiovascular, acidente vascular cerebral fatal ou não-fatal, infarto do miocárdio fatal ou não-fatal, hospitalizações por angina instável ou revascularização arterial entre indivíduos com valores de LDL-colesterol  $< 130$  mg/dl mas considerados de alto risco pelos níveis elevados da proteína C-reativa de alta sensibilidade ( $> 2$  mg/l).<sup>20</sup>

Objetivos secundários incluíram aspectos de segurança em longo tempo de exposição ao tratamento com rosuvastatina, como mortalidade total, mortalidade não-cardiovascular e eventos adversos. Outras análises pré-especificadas incluíram a incidência de diabetes melito tipo 2, taxas de tromboembolismo venoso e fraturas ósseas. Todas as análises foram realizadas com base no princípio de "intenção de tratar".

O estudo incluiu homens com idade  $> 50$  anos e mulheres com idade  $> 60$  anos que tivessem LDL-colesterol  $< 130$  mg/dl

e triglicérides < 500 mg/dl sem prévia história de doença coronária, acidente vascular cerebral, revascularização arterial ou equivalente de risco coronário de acordo com as diretrizes do *National Cholesterol Education Program* (NCEP). Nesse estudo, os indivíduos eram, em grande número, idosos, tinham sobrepeso ou obesidade, com síndrome metabólica, o que pode ter contribuído para os níveis elevados da proteína C-reativa de alta sensibilidade observados. O estudo JUPITER incluiu 17.802 pacientes em 26 países da Europa, África e Américas (Norte, Central e Sul).<sup>21</sup>

Nesse estudo, pela primeira vez foi incluído grande número de mulheres, de afrodescendentes e de hispânicos. Além disso, no estudo JUPITER os valores de lipídios foram substancialmente mais baixos que em prévios estudos, sendo o valor mediano de LDL-colesterol de apenas 108 mg/dl, o de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) de 49 mg/dl, e de triglicérides de 118 mg/dl. Entretanto, os valores medianos basais para a proteína C-reativa de alta sensibilidade foram elevados, acima de 4,2 mg/l.

O estudo JUPITER foi prematuramente interrompido após mediana de seguimento de apenas 1,9 ano (seguimento máximo, cinco anos), em decorrência do inequívoco benefício do tratamento ativo. De fato, a essa época, 142 desfechos cardiovasculares haviam sido observados no braço de tratamento com a rosuvastatina em comparação a 251 desfechos no grupo placebo [*hazard ratio* (HR) 0,56; IC 95% 0,46-0,69;  $p = 0,00001$ ].

O número necessário de indivíduos a serem tratados para cinco anos foi estimado em apenas 25. Uma importante observação do estudo foi o declínio das taxas de todos os componentes do objetivo primário, exceto para as taxas de hospitalização, em decorrência de angina instável e morte cardiovascular.

Os benefícios foram observados em todos os subgrupos avaliados, incluindo grande número de mulheres e grupos étnicos menos representados em estudos anteriores, como hispânicos, afrodescendentes, idosos e indivíduos com síndrome metabólica. Os benefícios foram similares em homens e mulheres, em indivíduos com idade < 65 ou > 65 anos, fumantes e não-fumantes, e para aqueles com escore de risco de Framingham < 10% ou > 10%, de etnia caucasiana ou não, hipertensos ou não, com ou sem história familiar de doença coronária prematura, com índice de massa corporal normal, sobrepeso ou obesidade. Embora o estudo tenha terminado prematuramente, muitos indivíduos dos Estados Unidos e Canadá foram seguidos por mais de quatro anos e os benefícios não diferiram daqueles seguidos por menor tempo, como os indivíduos dos países latinos, europeus ou africanos.

### **Relação entre eventos cardiovasculares e níveis de LDL-colesterol e proteína C-reativa de alta sensibilidade**

Para esse propósito, no estudo JUPITER<sup>22</sup> foram examinados dados de 15.548 indivíduos (87% da coorte total) e comparadas as taxas de eventos do objetivo primário no grupo placebo com os indivíduos atingindo valores de LDL-colesterol > 70 mg/dl ou < 70 mg/dl e proteína C-reativa de alta sensibilidade > 2 mg/l ou < 2 mg/l. Foram ainda feitas comparações adicionais para os pacientes que atingiram valores de proteína C-reativa de alta sensibilidade > 1 mg/l ou < 1 mg/l, e o valor aditivo da informação da proteína C-reativa de alta sensibilidade foi testado não apenas para os valores mencionados de LDL-colesterol, mas também para colesterol não-HDL < 100 mg/dl, apolipoproteína B < 0,8 g/l, e para a relação apoB/apoA < 0,5.

A correlação entre os níveis absolutos do LDL-colesterol e proteína C-reativa de alta sensibilidade obtidos pelo tratamento foi muito baixa ( $r = 0,10$ ), e menos de 2% da variância da proteína C-reativa de alta sensibilidade atingida pode ser explicada pela variância do LDL-colesterol atingido.<sup>22</sup>

Foi observado significativo declínio das taxas de eventos para os pacientes que atingiram LDL-colesterol < 70 mg/dl em relação ao placebo (HR 0,45; IC 95% 0,34-0,60;  $p < 0,0001$ ). Em relação aos pacientes que atingiram proteína C-reativa de alta sensibilidade < 2 mg/l foi observada redução de 62% nas taxas de eventos (HR 0,38; IC 95% 0,26-0,56;  $p < 0,0001$ ).

Para os pacientes que atingiram LDL-colesterol < 70 mg/dl e proteína C-reativa de alta sensibilidade < 1 mg/l foi notado declínio de 79% na taxa de eventos do objetivo primário (HR 0,21; IC 95% 0,09-0,51;  $p < 0,0001$ ).

### **Prevenção do tromboembolismo**

Essa foi outra importante contribuição do estudo JUPITER.<sup>23</sup> Embora estudos prévios tenham demonstrado que as estatinas possuem benefícios na trombose, em parte baseados na inibição da isoprenilação de várias proteínas envolvidas na sinalização celular de marcadores da cascata da coagulação, essa propriedade desses fármacos ainda não havia sido testada em estudos prospectivos envolvendo grande número de indivíduos.

A taxa de tromboembolismo venoso, incluindo a trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar, foram objetivos secundários pré-especificados no estudo JUPITER. Foram feitas análises da ocorrência de tromboembolismo venoso em pacientes com condições predisponentes, como trauma, hospitalização, cirurgia ou neoplasia e na ausência dessas condições.

Ocorreram 94 episódios de tromboembolismo venoso, taxa comparável à de acidente vascular cerebral ou de infarto do



miocárdio no estudo JUPITER. Destes, 34 ocorreram no braço rosuvastatina e 60, no grupo placebo, determinando redução de 43% na ocorrência de tromboembolismo venoso pelo tratamento ativo (HR 0,57; IC 95% 0,37-0,86;  $p = 0,007$ ). Os eventos ocorreram principalmente entre os mais idosos, com síndrome metabólica, índice de massa corporal  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , apresentando níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade  $> 5 \text{ mg/l}$  e em acompanhamento no estudo por mais de 24 meses.<sup>23</sup>

Outro aspecto interessante no estudo foi a independência da ocorrência dos eventos do território venoso em relação ao arterial e a redução de tromboembolismo venoso sem nenhuma evidência de maior sangramento pelo tratamento ativo (258 episódios de sangramento com a rosuvastatina e 275 no grupo placebo;  $p = 0,45$ ).

Assim, se projetado para cinco anos, o número necessário de indivíduos a serem tratados para o objetivo primário no estudo acrescido do benefício no tromboembolismo venoso seria apenas de 21 e ainda menor se acrescido da redução de mortalidade por todas as causas (número necessário de indivíduos a serem tratados = 18). O benefício no tromboembolismo venoso poderá ampliar, no futuro, as indicações de estatinas na prevenção das doenças cardiovasculares.

### Considerações finais sobre a proteína C-reativa

De importância, o estudo JUPITER demonstrou que as estatinas podem ser de grande importância em vários desfechos cardiovasculares, mesmo em indivíduos com valores normais de colesterol ou de LDL-colesterol.

A força de associação entre a redução dos desfechos cardiovasculares com a redução da proteína C-reativa de alta sensibilidade e não apenas com o LDL-colesterol sugere que esse biomarcador pode ser útil no acompanhamento desses pacientes, embora as estratégias para sua redução e os benefícios ainda não estejam totalmente elucidados. Nesse sentido, doses mais efetivas de estatinas, melhor controle de outros fatores de risco e mudanças de estilo de vida podem ter, todos, importante contribuição.

Entretanto, uma importante limitação do estudo JUPITER foi a falta de inclusão de indivíduos com proteína C-reativa de alta sensibilidade  $< 2 \text{ mg/l}$ . Sem esse importante subgrupo, não pudemos estimar o real benefício da estratificação de risco com base na proteína C-reativa de alta sensibilidade. Por outro lado, com base em análises de subgrupos em prévios estudos, como AFCAPS/TextCAPS, foi previsto risco muito baixo de eventos cardiovasculares para os indivíduos com baixos níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade e de LDL-colesterol, sendo previsto um número necessário de indivíduos a serem tratados muito elevado para o uso de esta-

tinhas nessa situação. Por essa razão, não foi incluído esse braço pela necessidade de duplicação do número de pacientes a serem incluídos, custos substanciais envolvidos e pouca probabilidade de sucesso para esse subgrupo.

Outro aspecto marcante do estudo JUPITER foi a redução do risco relativo na mesma magnitude para indivíduos com escore de Framingham  $< 10\%$  ou maior, sugerindo que a proteína C-reativa de alta sensibilidade pode de fato ajudar na identificação do risco para indivíduos em baixo ou intermediário risco, como sugerido pelo escore de Reynolds para indivíduos entre 5% e 20% de risco, tanto em homens como em mulheres.

Outra questão sugerida pelos resultados do estudo é o possível papel da proteína C-reativa na fisiopatologia da aterosclerose. Durante muitos anos considerou-se que a proteína C-reativa de alta sensibilidade fosse um marcador inespecífico da inflamação, liberado pelo fígado sob estímulos inflamatórios de uma variedade de interleucinas, na presença de infecções virais comuns, pneumonias ou seguindo-se a síndromes coronárias agudas. Entretanto, mais recentemente tem sido sugerido que a proteína C-reativa seja produzida por células musculares lisas da parede vascular sob estímulos inflamatórios locais do fator de necrose tumoral alfa, interleucina 6, além de outros marcadores inflamatórios. Além disso, o papel da proteína C-reativa na expressão de moléculas de adesão que atraem monócitos circulantes foi também descrito, atuando ainda como ligante para o receptor da LDL oxidada (LOX-1), uma interação relacionada à promoção de aterogênese.<sup>24</sup> Modelos transgênicos que superexpressam a proteína C-reativa humana também demonstraram desenvolvimento mais acelerado da aterosclerose.<sup>25</sup>

### Devemos nos mover para dois alvos na prevenção de eventos cardiovasculares?

Antes do estudo JUPITER, outros estudos, como PROVE-IT TIMI 22 ou Aggrastat-to-Zocor, ambos de prevenção secundária, já nos indicavam que o valor da proteína C-reativa de alta sensibilidade obtida após o tratamento adicionava informação prognóstica. Após o JUPITER, os dados em conjunto nos sugerem que os valores da proteína C-reativa de alta sensibilidade podem ser vantajosos na predição de risco cardiovascular ou efetividade do tratamento, tanto na prevenção primária como secundária da doença cardiovascular.

Entretanto, ainda faltam estudos que comparem estratégias para reduções adicionais da proteína C-reativa de alta sensibilidade e se essas continuarão a expressar benefícios aos pacientes. Além disso, é provável que essa melhor estratégia tenha de ser individualizada, pois abstenção do fumo, perda de peso, maior nível de atividade física e controle pres-

sórico com bloqueadores do sistema renina-angiotensina são possíveis alternativas a doses mais elevadas de estatinas, e a escolha da melhor estratégia pode ser a combinação desses aspectos.

Os estudos com estatinas também sugerem papel mais relevante dos chamados efeitos pleiotrópicos que o previamente a eles atribuído. De fato, a redução de desfechos arteriais e venosos em pacientes com níveis relativamente normais de colesterol sugere que outros mecanismos, como restauração da função endotelial, mobilização de células progenitoras, diminuição de formação de micropartículas e de erosão endotelial, e redução de risco trombótico e da inflamação, possam ter grande importância para a redução de desfechos cardiovasculares.

### **As dosagens repetidas de proteína C-reativa de alta sensibilidade são muito variáveis?**

Na realidade, pode haver muita variação se as condições clínicas forem distintas, como pacientes com recente hospitalização, infecção, trauma, síndrome coronária aguda, cirurgia, etc.

A medida da proteína C-reativa de alta sensibilidade é mais reprodutível em pacientes que nos procuram em ambulatórios, sem uma condição aguda inflamatória. Assim, a correlação entre medidas repetidas é muito similar às medidas do colesterol ou até mesmo da pressão arterial, o que foi observado no braço placebo do estudo JUPITER<sup>26</sup> e em prévios estudos observacionais.

As principais indicações da medida da proteína C-reativa de alta sensibilidade não se aplicariam aos diabéticos, pacientes em prevenção secundária ou pacientes identificados como de alto risco na prevenção primária, uma vez que todos seriam identificados como de alto risco e a adição da informação prognóstica da proteína C-reativa de alta sensibilidade não seria necessária para seu tratamento. Da mesma forma, indivíduos com hipercolesterolemia significativa não precisariam da proteína C-reativa de alta sensibilidade para a terapia com hipolipemiantes. Por outro lado, seria de valor a medida da proteína C-reativa de alta sensibilidade em indivíduos de meia-idade em prevenção primária, sobretudo em risco intermediário ou baixo que tivessem níveis normais ou relativamente normais de colesterol. Nessa situação, a utilização desse biomarcador parece vantajosa, permitindo uma estratificação de risco provavelmente custoefetiva, uma vez que os métodos de imagens seriam alternativas de maior custo, e sem estudos de intervenção que avaliem sua real contribuição.

Em conclusão, existe uma clara associação entre aterosclerose e inflamação e os níveis de LDL-colesterol propos-

tos em diretrizes atuais na prevenção primária da doença coronária poderão ser modificados na presença de inflamação.

Embora as estatinas possam reduzir a inflamação vascular, a adoção de adequado estilo de vida permanece como primeira opção na prevenção primária da doença cardiovascular, especialmente para subgrupos de baixo risco, e deve ser enfatizada antes de um uso mais generalizado de fármacos.

### **FOSFOLIPASE A<sub>2</sub>**

A fosfolipase A<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>, sigla em inglês para fosfolipase A<sub>2</sub>) é uma enzima que catalisa a hidrólise de sn-2 ésteres de glicerofosfolípidos, produzindo ácidos graxos livres e lisofosfolípidos. Existem cerca de 10 diferentes isoformas da sPLA<sub>2</sub> que diferem entre si quanto a sua distribuição tecidual, atividade lipolítica e especificidade ao substrato, características essas já bem descritas na literatura.<sup>27</sup> Além das atividades lipolíticas, a PLA<sub>2</sub> pode atuar em uma via independente de geração de superóxidos em neutrófilos, podendo, dessa forma, auxiliar na geração de elementos oxidativos.<sup>28</sup>

Primeiramente a PLA<sub>2</sub> foi descrita como fosfolipase A<sub>2</sub> Ca<sup>2+</sup> independente fator acetil-hidrolase de ativação de plaquetas (PAF-AH), a qual é secretada por macrófagos, linfócitos T e mastócitos, associando-se em um primeiro momento às LDL no plasma humano. Na nomenclatura atual é denominada fosfolipase A<sub>2</sub> associada a lipoproteínas (Lp-PLA<sub>2</sub>). O primeiro substrato descrito para a Lp-PLA<sub>2</sub> foi o PAF (1-O-alkil-2-acetil-sn-glicero-3-fosfocolina), um fosfolípido biologicamente ativo expresso em diversas situações fisiopatológicas e inflamatórias, incluindo a aterosclerose.<sup>29</sup>

A Lp-PLA<sub>2</sub> também tem como substrato os fosfolípidos oxidados de cadeias carbônicas curtas, que, após hidrolisados, geram produtos como ácidos graxos oxidados e lisofosfatidilcolina, além de outros ésteres lipídicos, tais como os diacilgliceróis, triacilgliceróis e alcanóis acetilados, que podem ser substrato para a enzima.<sup>30</sup>

A associação da Lp-PLA<sub>2</sub> com a LDL (LDL-Lp-PLA<sub>2</sub>) se dá preferencialmente nas LDL pequenas e densas (sdLDL) que apresentam fenótipos pró-aterogênicos em razão da característica mais eletronegativa dessas partículas. A atividade da Lp-PLA<sub>2</sub> no plasma se correlaciona positivamente com a massa das sdLDL, com sua proporção e com seu grau de negatividade relacionando-se inversamente ao tamanho dessas partículas.<sup>31</sup>

A partícula de LDL, ao sofrer o processo de modificação oxidativa, libera produtos que lhe conferem maior imunogenicidade. Entre esses produtos os fosfolípidos oxidados participam da formação de epítopos na partícula e são reconhecidos

por diferentes tipos de autoanticorpos anti-LDL oxidada (anti-oxLDL). Assim, a atividade da Lp-PLA<sub>2</sub>, ao hidrolisar esses fosfolípidos oxidados a lisofosfatidilcolina e ácidos graxos oxidados de cadeia curta, pode modular a produção de autoanticorpos à oxLDL por alterar a formação desses epítomos.<sup>32,33</sup>

O tratamento com drogas hipolipemiantes, tais como estatinas, fenofibrato, ezetimiba, niacina e outras combinações, promove a redução dos níveis plasmáticos da Lp-PLA<sub>2</sub> e também da LDL-Lp-PLA<sub>2</sub>, podendo essa redução estar associada aos efeitos pleiotrópicos desses fármacos.<sup>34</sup>

Existe uma relação entre a elevação da concentração de F<sub>2</sub> isoprostanos plasmáticos e a atividade no plasma da PLA<sub>2</sub>. Esse biomarcador é produto da lipoperoxidação derivada do ácido araquidônico e pertence à família dos ciclopentanos, sendo considerado marcador da atividade da Lp-PLA<sub>2</sub>, bem como da elevação do risco para doença arterial coronária.<sup>35</sup>

A Lp-PLA<sub>2</sub> também está presente na HDL. Contudo, sua interação com a HDL se dá de modo distinto ao que ocorre na LDL, e esse arranjo estrutural diferenciado para ancoragem da enzima pode gerar alterações em sua catálise. Porém a atividade da PLA<sub>2</sub> na HDL necessita de maiores estudos para verificar sua relação com a partícula, visto que estudos anteriores relacionavam seus mecanismos de catálise aos das enzimas paraxonases.<sup>36</sup>

É proposto que a associação da PLA<sub>2</sub> com a HDL (HDL-Lp-PLA<sub>2</sub>) possa apresentar propriedades ateroprotetoras, pois estudos *in vitro* e em modelos animais revelam que a elevação da atividade da HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> aumenta a captação de colesterol de macrófagos pela HDL e diminui a resposta inflamatória, reduzindo a quimiotaxia, a adesão de monócitos a células endoteliais e a progressão da placa aterosclerótica.

O aumento dos níveis plasmáticos de Lp-PLA<sub>2</sub> aproximadamente dobra o risco para os eventos cardiovasculares. Corson et al. observaram, em 25 estudos prospectivos em que foi avaliada a atividade da Lp-PLA<sub>2</sub>, que a elevação dessa enzima estava relacionada a eventos cardiovasculares primários em 11 de 12 estudos. Nos pacientes que apresentavam persistência de níveis elevados dessa enzima, mesmo após intervenção farmacológica, em 12 de 13 estudos observou-se recorrência de eventos.<sup>37</sup> Ainda, seis estudos apontaram fortes evidências de que a elevação dos níveis séricos de Lp-PLA<sub>2</sub> está associada a maior incidência de acidente vascular cerebral. Dessa forma, o acompanhamento dos valores plasmáticos da Lp-PLA<sub>2</sub> pode ser visto como referência aos desfechos cardiovasculares, como também ser somado a outros marcadores tradicionais para a estratificação dos riscos.

No momento existem dois estudos clínicos em fase II que estão avaliando a eficácia de inibidores da PLA<sub>2</sub> nos parâmetros de inflamação, lípidos e progressão da placa. O estudo

*Phospholipase Levels and Serological Markers of Atherosclerosis (PLASMA)* observou, em pacientes com doença coronária estável com a administração do inibidor 1-H-indole-3-glyoxamide (A-002) vs. placebo durante oito semanas, diminuição do conteúdo de sdLDL e LDL-colesterol, redução dos níveis de proteína C-reativa ultrasensível e maiores reduções quando associado à atorvastatina, comparando-se ao placebo e aos valores basais pré-tratamento.<sup>38</sup> Outro estudo verificando os efeitos do inibidor da PLA<sub>2</sub>, Darapladib, demonstrou eficiência na redução de parâmetros inflamatórios, tais como proteína C-reativa ultrasensível e interleucina 6, observações semelhantes às encontradas no estudo PLASMA. No entanto, quando foram avaliados pacientes com doença coronária estável, o uso do inibidor da PLA<sub>2</sub> não reduziu os níveis plasmáticos de LDL.<sup>39</sup> Novos estudos estão sendo realizados para verificação dos efeitos desses inibidores nos desfechos cardiovasculares e seus reais benefícios a longo prazo.

Entretanto, estudos clínicos apontam que a elevação da atividade da LDL-Lp-PLA<sub>2</sub> concomitantemente à redução da HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> associa-se com a evolução de dislipidemias, inflamação e eventos cardiovasculares. Portanto a avaliação da relação entre as duas associações da enzima parece estar mais ligada aos desfechos cardiovasculares que apenas à mensuração da atividade da Lp-PLA<sub>2</sub> no plasma, que se apresenta relacionada ao fenótipo da placa, podendo correlacionar-se às placas vulneráveis.<sup>36,40</sup>

Noto et al.<sup>41</sup> observaram, em pacientes com diagnóstico de síndrome metabólica, que o número de critérios para a síndrome guardava relação linear com os níveis plasmáticos de Lp-PLA<sub>2</sub><sup>41</sup>, baseando-se nos critérios da American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.<sup>42</sup> Dessa forma, os fatores de risco tradicionais podem estar associados à atividade e/ou à síntese da fosfolipase.

O envolvimento das PLA<sub>2</sub> nos desfechos cardiovasculares pode estar relacionado à progressão da placa aterosclerótica, pois é possível observar sua existência no interior de placas, havendo envolvimento da enzima com suscetibilidade à ruptura e posterior exposição do conteúdo pró-trombótico do ateroma.<sup>43</sup> Porém, os estudos que revelam tal contribuição da PLA<sub>2</sub> na aterogênese utilizaram métodos de imunohistoquímica para mensuração do conteúdo de enzima na placa, o que é uma limitação. Dessa forma, existe a necessidade da utilização de métodos que avaliem sua atividade no interior da placa. Assim sendo, o papel da enzima na placa ainda é controverso, havendo evidências da presença tanto de Lp-PLA<sub>2</sub> como de PLA<sub>2</sub>, que podem exercer diferentes atividades catalíticas quando associadas ou não a lipoproteínas e atividades distintas entre as lipoproteínas de baixa e alta densidades.

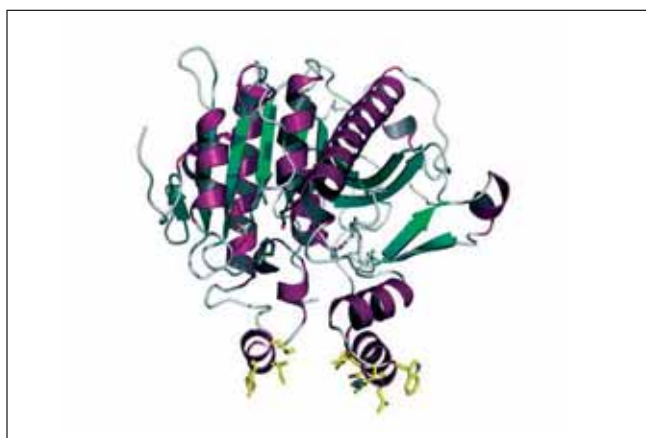
Existe a necessidade de estabelecer se a Lp-PLA<sub>2</sub> é um novo biomarcador de risco cardiovascular isolado ou a ser somado aos demais fatores de risco tradicionais já existentes ou se as análises feitas até o momento são apenas casualidades e/ou de pouca influência na doença aterosclerótica. Poucos estudos têm focado o papel de transacetilação em diferentes condições fisiopatológicas e os mecanismos moduladores dessa atividade em processos inflamatórios relacionados à aterosclerose, podendo o aparecimento dessa enzima na placa não estar somente relacionado à progressão da doença.

A Figura 1 apresenta o modelo estrutural de cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  da fosfolipase A<sub>2</sub> associada à lipoproteína (adaptado de Corson<sup>44</sup>).

## INTERLEUCINAS

A formação da placa aterosclerótica depende de fatores que irão gerar algum tipo de dano endotelial e, por conseguinte, a comunicação das células endoteliais com o sistema imune. Células como monócitos serão recrutadas e posteriormente diferenciadas a macrófagos e na região endotelial, e fagocitar LDL modificadas formando células espumosas (*foam cells*). A formação de *foam cells* é modulada por sinalizadores proteicos que podem ser moléculas de adesão, fatores de crescimento/proliferação e citocinas, entre outros.<sup>45,46</sup>

Entre as proteínas de sinalização intracelular no sistema imune destacam-se as interleucinas, que pertencem à grande família das citocinas, à qual também pertencem fator de necrose tumoral, linfocinas, monocinas, interferons, fator estimulador de colônias, fatores de diferenciação e crescimento, quimiocinas e outras proteínas que possuem diferentes mecanismos de ação na fisiopatologia da aterosclerose.<sup>47,48</sup>



**Figura 1.** Modelo estrutural de cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  da fosfolipase A<sub>2</sub> associada à lipoproteína. (Adaptado de Corson.<sup>44</sup>)

A classificação das interleucinas está relacionada a sua ação anti- ou pró-inflamatória, podendo atuar de maneira sinérgica com diferentes citocinas ou competir com receptores relacionados a outras citocinas. Os macrófagos residentes na placa aterosclerótica podem sintetizar diferentes tipos de interleucinas com ações anti-inflamatória (IL-10) ou pró-inflamatória (IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18).<sup>49</sup>

As interleucinas possuem a capacidade de modular diferentes respostas nas células do sistema imune. A IL-1 e a IL-2, por exemplo, sinalizam a diferenciação e a proliferação das células T; e IL-4, IL-5 e IL-6 nas células B promovem proliferação e diferenciação. O fenômeno da hematopoiese pode ser sinalizado por ação da IL-3 e da IL-7, e em estudos em modelos animais observa-se que IL-1 $\beta$  e IL-6 exercem funções primordiais na migração e proliferação de células endoteliais.<sup>47,50</sup>

O desenvolvimento da aterosclerose e, por conseguinte, a progressão da placa estão diretamente relacionados à ação das interleucinas, realizando o recrutamento e a diferenciação das células do sistema imune na íntima vascular. Na aterogênese, os sistemas imune adaptativo e inato participam de forma sinérgica para a formação e a progressão da placa e as interleucinas têm papel importantíssimo na comunicação e na regulação entre esses dois sistemas.<sup>48</sup>

Observando as interleucinas em um contexto epidemiológico, Yan et al. verificaram, em homens e mulheres que não possuíam doença cardiovascular documentada, que a IL-6 se apresenta forte, inversa e independentemente associada à disfunção sistólica, mesmo quando comparada a outros marcadores de inflamação, como a proteína C-reativa.<sup>51</sup>

A IL-6 tem sofrido grandes especulações em relação a seu poder inflamatório e como preditor de risco de doença cardiovascular, visto que no *Framingham Heart Study*<sup>52</sup> essa interleucina elevada no plasma apresentou leve associação com aterosclerose carotídea. Em homens e mulheres idosos a concentração de IL-6 somada aos fatores de riscos tradicionais associou-se a aumento do risco cardiovascular de 3% a 7%, naqueles indivíduos em prevenção primária; no entanto, em adultos de meia-idade não foi possível observar essa elevação no risco.<sup>53</sup>

Alguns autores têm proposto que as concentrações da IL-6 tenham valor preditivo independente para o risco cardiovascular em indivíduos aparentemente saudáveis; contudo, em pacientes com doença arterial coronária esses valores não suportam predição de eventos futuros. Essa interleucina aparentemente possui relação com diversos outros eventos, como disfunção ventricular e cardiomiopatia esquêmica, no entanto há carência de maiores investigações.<sup>54,55</sup>

## Interleucinas pró-inflamatórias

### IL-1

Essa interleucina existe em duas formas, IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , com ações semelhantes no receptor IL-1ra, que, após ativado, sinaliza a síntese de diferentes citocinas e quimiocinas, e na célula endotelial a produção de moléculas de adesão para o recrutando de células inflamatórias.<sup>47</sup> Estudos em modelos animais deficientes em receptores para apolipoproteína E (apoE<sup>-/-</sup>) demonstraram que o bloqueio do receptor IL-1ra revela o potencial efeito da IL-1 na progressão da aterosclerose.<sup>56</sup>

### IL-2

A IL-2 é uma citocina pró-inflamatória produzida por linfócitos Th1. A ação dessa interleucina na aterosclerose revela-se pró-aterogênica, visto que no estudo em modelos animais realizado por Upadhyaya et al.<sup>57</sup>, infundindo-se IL-2 e bloqueando-se os receptores para IL-2, os animais apresentaram progressão da placa; no entanto, são necessários maiores estudos explorando a ação dessa interleucina na formação e na progressão do ateroma.<sup>57</sup>

### IL-12

A IL-12 é uma proteína-chave na proliferação e diferenciação de células T e *natural killer* (NK), produzida por macrófagos que residem no interior da placa aterosclerótica. Essa interleucina realiza uma ponte entre as respostas imune inata e adaptativa ao ser sintetizada por macrófagos, sendo também uma proteína de diferenciação de células Th1.<sup>58</sup>

### IL-18

A característica da IL-18 é semelhante à ação da IL-12 na diferenciação das células Th1. A ação dessa interleucina também se apresenta no metabolismo de colesterol e triglicérides, indicando sua influência na circulação de colesterol plasmático e no metabolismo de lipoproteínas.<sup>59</sup>

## Interleucinas anti-inflamatórias

### IL-5

A ação da IL-5 apresenta-se com efeito ateroprotetor relacionado à resposta imune adaptativa. Sua síntese se dá pelas células Th2 e mastócitos e sua elevação no plasma estimula as células B1 a sintetizarem anticorpos anti-oxLDL, em especial da classe IgM, com possível papel na proteção à aterosclerose.<sup>60</sup>

### IL-10

A IL-10 possui capacidade de retardar a progressão da aterosclerose e estabilizar a progressão da placa, além de participar da regulação das respostas entre as células Th1 e Th2 (resposta adaptativa). Sua síntese é realizada por leucócitos e em modelos murinos *knockout* para IL-10r houve o desen-

volvimento acelerado da aterosclerose. Assim, observa-se o efeito protetor dessa interleucina na aterogênese.<sup>61,62</sup>

### IL-4

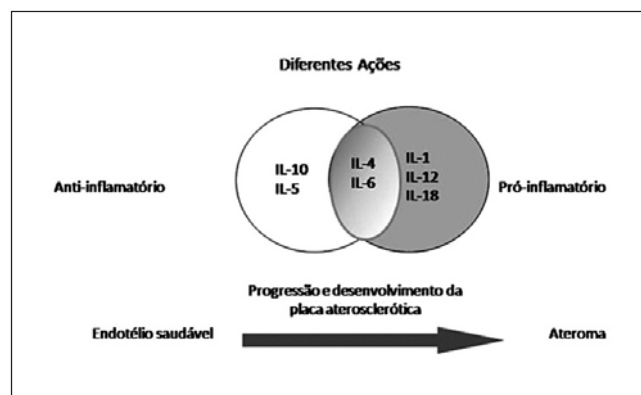
Com papel pouco descrito na aterosclerose, a IL-4 apresenta ação antiaterogênica observada em modelos animais, e participa da sinalização de diferentes subfamílias de células T (Th) e da síntese de IL-10. A IL-4 modula a expressão de IL-6 nas células endoteliais por meio de um mecanismo dependente da atividade da NADPH oxidase.<sup>63</sup> No entanto, existe a necessidade de maiores estudos para avaliação de seu poder na formação da placa.<sup>50,64</sup>

### IL-6

O mecanismo de ação dessa interleucina é discutido em duas diferentes linhas de estudo. Por um lado, é observado seu papel na aterosclerose como agente pró-inflamatório, em que em modelos animais *knockout* para apoE<sup>-/-</sup> níveis elevados de IL-6 se associaram à progressão da placa. Em estudos populacionais, foi observada forte correlação entre a IL-6 e proteína C-reativa, especialmente na população obesa com múltiplos fatores para síndrome metabólica.<sup>47,53</sup>

No entanto, outra linha tem demonstrado ação anti-inflamatória dessa interleucina em diferentes condições, juntamente com ação na regulação do metabolismo de lípidos.<sup>50,65</sup> Em diferentes momentos fisiológicos e fisiopatológicos é possível observar mecanismos de ação diferenciados realizados por essa interleucina, podendo assim ser fator confundidor em diferentes estudos. A Figura 2 apresenta modelo esquemático da relação entre interleucinas na progressão e no desenvolvimento da placa aterosclerótica.

Existe a necessidade de se investigar a ação das diferentes citocinas na fisiopatologia da aterosclerose, bem como são necessários estudos epidemiológicos para avaliar seu



**Figura 2.** Modelo esquemático da relação entre interleucinas na progressão e no desenvolvimento da placa aterosclerótica.

valor preditivo nos eventos cardiovasculares em diferentes cenários clínicos relacionado às diferentes citocinas e suas ações anti-/pró-inflamatórias, podendo, assim, servir como auxiliares na estratificação do risco associado a fatores de risco tradicionais ou como possíveis marcadores independentes do risco cardiovascular.

## MOLÉCULAS DE ADESÃO VASCULAR

Diversas evidências apontam para o envolvimento da resposta imune inata e adaptativa na aterosclerose, e também é observado que na região da adventícia há a migração de células T e B, que formam nessa região estruturas linfóides que irão culminar no processo aterosclerótico. Essa migração celular requer mecanismos de transposição da luz do vaso à adventícia, e essa passagem é realizada por moléculas de adesão expressas pelas células endoteliais.<sup>66,67</sup>

O papel dos monócitos é crucial para o desenvolvimento da aterosclerose e seu recrutamento se dá por mecanismos oscilatórios dos padrões do fluxo sanguíneo, antes mesmo de haver injúria no endotélio. No entanto, pouco se conhece sobre esse mecanismo em aortas saudáveis. Durante o primeiro estágio da aterosclerose (*fat streak*), os monócitos são recrutados através das moléculas de adesão solúveis (sCAM) e posteriormente se diferenciam por sinalização de citocinas e outras moléculas a macrófagos e células dendríticas.<sup>46,68</sup>

Em modelos experimentais de hipercolesterolemia e diabetes, observou-se que a Lp-PLA<sub>2</sub> está estreitamente relacionada à sinalização de síntese de moléculas de adesão via células endoteliais, o que também ocorre para a ativação de leucócitos, pois quando essa enzima é inibida não se observa ativação inflamatória por meio das oxLDL, podendo a catálise da fosfolipase gerar elementos imunogênicos.<sup>69</sup>

A migração de leucócitos para as regiões de inflamação (endotélio - aterosclerose) é finamente ajustada em uma cascata de adesão, da qual participam quimiocinas e citocinas que irão modular o fenômeno de recrutamento e a migração *via* selectinas e integrinas no endotélio vascular.<sup>67</sup>

As L-, P- e E-selectinas são proteínas de rolamento e captura de células inflamatórias no endotélio. A L-selectina participa da captura secundária de leucócitos; já a P-selectina e a E-selectina servem como moléculas de rolamento no endotélio para neutrófilos, monócitos, células T efectoras, células B, e células *natural killer*.<sup>46,67,68</sup>

A expressão de P-selectina pelas células endoteliais inicia-se quando as LDL modificadas se aderem à região da íntima vascular, iniciando a adesão de monócitos ao endotélio.<sup>70</sup> A E-selectina é expressa por estímulos inflamatórios por meio de citocinas, fator de necrose tumoral  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , fator plaque-

tário 4, proteína C-reativa e quimiocinas, relacionados à ativação plaquetária. Em placas ateroscleróticas é possível detectar E- e P-selectinas e estudos em modelos animais *knockout* para E-selectina demonstram redução da lesão, observando-se seu papel na progressão da placa.<sup>71</sup>

As atividades inflamatórias celulares necessitam das integrinas, que são uma família de proteínas com finalidade de mediar o contato célula-célula, célula-matrix e célula-patógeno. Estão envolvidas na atividade dos leucócitos, na organização de sinapses imunológicas, na coestimulação, na migração e na fagocitose. Os leucócitos, por sua vez, irão, por meio das integrinas, se ligar a moléculas de adesão vascular e intravascular (VCAM e ICAM, respectivamente) para se infiltrar no espaço subendotelial, onde irão contribuir para a formação da placa. As VCAM e ICAM são proteínas sintetizadas por células endoteliais, macrófagos e células musculares lisas, dependentes de sinalização por citocinas pró-inflamatórias.<sup>72</sup>

É observado que variantes do grupo sanguíneo ABO possuem influência nas concentrações de P-selectina e ICAM-1. O provável mecanismo para essa modulação relaciona-se a diferenças na glicosilação do sistema ABO e entre as moléculas de adesão à membrana celular, podendo assim acelerar ou retardar a aterogênese.<sup>73</sup>

Pacientes com fibrilação atrial apresentam maior expressão de moléculas de adesão (VCAM-1) nos átrios, evidenciando sinalização do componente inflamatório relacionado ao remodelamento endocárdico nessa região. A medida das concentrações plasmáticas de sCAM é um preditor independente da formação de trombos na região dos átrios.<sup>74</sup>

O estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) revelou que a concentração de ICAM, VCAM e E-selectina apresenta forte correlação com desfechos cardiovasculares.<sup>75</sup> A avaliação das concentrações de moléculas de adesão pode auxiliar na estratificação de risco cardiovascular juntamente com outras proteínas de sinalização inflamatória, e em alguns casos pode ser considerada marcador independente para o risco.<sup>76</sup>

No estudo de Salmenniemi et al.<sup>77</sup> observou-se, em indivíduos com síndrome metabólica, níveis muito elevados de moléculas de adesão (VCAM, ICAM, e P-selectinas) e citocinas pró-inflamatórias, bem como baixas concentrações de adiponectina, que também atua como modulador da expressão de moléculas de adesão. Gómez Rosso et al.<sup>78</sup> observaram que em pacientes com síndrome metabólica a elevação de marcadores inflamatórios é maior quanto maior o número de critérios para a síndrome, verificando correlação entre elevação da concentração plasmática de VCAM e ICAM com o número de critérios e com a leucometria.<sup>78</sup>

Em situações nas quais o paciente apresenta resistência insulínica associada à hiperlipemia pós-prandial, as concentrações de ICAM e VCAM apresentam-se elevadas, podendo essas alterações no metabolismo intermediário gerar disfunção endotelial e, por conseguinte, acelerar a formação da placa.<sup>79</sup>

Na hipertrigliceridemia primária a elevação das sCAM se apresenta de forma muito semelhante à que ocorre na síndrome metabólica, com concentrações maiores entre os indivíduos que apresentam hipertrigliceridemia isolada, mesmo sem a presença de outros fatores de risco. Esses pacientes também apresentam elevada concentração de monócitos e leucócitos circulantes, que se correlacionam fortemente com as moléculas de adesão VCAM e ICAM. Assim, alterações nos metabolismos da glicose, triglicérides e colesterol são acompanhadas por resposta de sinalização inflamatória, caracterizada pela maior expressão de moléculas de adesão.<sup>80</sup>

Em pacientes diabéticos, como na síndrome metabólica, também há elevação das moléculas de adesão e em indivíduos que, além do diabetes, possuem hipertensão há correlação entre redução da função renal e elevação da VCAM-1 e ICAM, revelando que na nefropatia diabética o papel das moléculas de adesão está relacionado à infiltração de leucócitos nos rins, o que posteriormente irá gerar redução da função renal pela ação de proteases leucocíticas.<sup>81</sup>

No diabetes, a característica da placa bem como seu grau de suscetibilidade à ruptura podem denotar heterogeneidade nas concentrações plasmáticas de CAMs e selectinas, podendo essas concentrações individuais de moléculas de adesão predizer diferentes aspectos na placa e nos rins em pacientes diabéticos.<sup>82</sup>

Nos diferentes aspectos fisiopatológicos que envolvam fatores de risco para a aterosclerose ou em presença de condições agravantes da doença, a ativação do sistema imune e suas ações na aterogênese já estão bem estabelecidas. Dessa forma é necessário utilizar mecanismos (biomarcadores) que avaliem o grau de atividade imune e auxiliem na busca de terapêuticas mais eficientes e direcionadas a órgãos-alvo que sofrem a ação descontrolada da ativação desse sistema imunológico.

As moléculas de adesão parecem trazer à tona um novo mecanismo de avaliação do quanto o sistema imune está sendo solicitado e possíveis regiões de agressão, no entanto há a necessidade de estudos prospectivos de longa duração que verifiquem o grau de predição dessa proteínas nos diferentes aspectos das doenças cardiovasculares.

## CONFLITO DE INTERESSES

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca é palestrante da AstraZeneca, Pfizer e MSD. Maria Cristina de Oliveira Izar é

palestrante da AstraZeneca. Os demais autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Vasan RS. Commentary: C-reactive protein and risk prediction-moving beyond associations to assessing predictive utility and clinical usefulness. *Intern J Epidemiol.* 2009;38(1):231-4.
2. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA.* 2003;290(7):891-7.
3. Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Intern Med.* 2008;263(5):517-27.
4. Thim T, Hagensen MK, Bentzon JF, Falk E. From vulnerable plaque to atherothrombosis. *J Intern Med.* 2008;263(5):506-16.
5. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132-40.
6. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet.* 1997;349(9050):462-6.
7. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-9.
8. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1557-65.
9. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 1998;98(8):731-3.
10. Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation.* 2004;109(11):1349-53.
11. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350(14):1387-97.

12. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med.* 2006;166(13):1368-73.
13. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1999;100(3):230-5.
14. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001;344(26):1959-65.
15. Nissen SE. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Cardiol.* 2005;96(5A):61F-68F.
16. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(1):29-38.
17. Ray KK, Cannon CP, Cairns R, Morrow DA, Ridker PM, Braunwald E. Prognostic utility of apoB/AI, total cholesterol/HDL, non-HDL cholesterol, or hs-CRP as predictors of clinical risk in patients receiving statin therapy after acute coronary syndromes: results from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(3):424-30.
18. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998;279(20):1615-22.
19. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(20):1301-7.
20. Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Khurmi NS, et al. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol.* 2007;100(11):1659-64.
21. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207.
22. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest JJ, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet.* 2009;373(9670):1175-82.
23. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1851-61.
24. Shih HH, Zhang S, Cao W, Hahn A, Wang J, Paulsen JE, et al. CRP is a novel ligand for the oxidized LDL receptor LOX-1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296(5):H1643-50.
25. Paul A, Ko KW, Li L, Yechoor V, McCrory MA, Szalai AJ, et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2004;109(5):647-55.
26. Glynn RJ, MacFadyen JG, Ridker PM. Tracking of high-sensitivity C-reactive protein after an initially elevated concentration: the JUPITER study. *Clin Chem.* 2009;55(2):305-12.
27. Öörni K, Kovanen PT. Lipoprotein modification by secretory phospholipase A<sub>2</sub> enzymes contributes to the initiation and progression of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20:421-7.
28. Ayilavarapu S, Kantarci A, Fredman G, Turkoglu O, Omeri K, Liu H, et al. Diabetes-induced oxidative stress is mediated by Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A<sub>2</sub> in neutrophils. *J Immunol.* 2010;184(3):1507-15.
29. Prescott SM, Zimmerman GA, Stafforini DM, McIntyre TM. Platelet-activating factor and related lipid mediators. *Annu Rev Biochem.* 2000;69:419-45.
30. Min JH, Wilder C, Aoki J, Arai H, Inoue K, Paul L, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolases: broad substrate specificity and lipoprotein binding does not modulate the catalytic properties of the plasma enzyme. *Biochemistry.* 2001;40(15):4539-49.
31. Gazi I, Lourida ES, Filippatos T, Tsimihodimos V, Elisaf M, Tselepis AD. Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> activity is a marker of small, dense LDL particles in human plasma. *Clin Chem.* 2001;51(12):2264-73.
32. Lourida ES, Papanasiou AI, Goudevenos JA, Tselepis AD. The low-density lipoprotein (LDL)-associated PAF-acetylhydrolase activity and the extent of LDL oxidation are important determinants of the autoantibody titers against oxidized LDL in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids.* 2006;75:117-26.
33. Papanasiou AI, Lourida ES, Tsimionis LD, Goudevenos



- JA, Tselepis AD. Short- and long-term elevation of auto-antibody titers against oxidized LDL in patients with acute coronary syndromes. Role of the lipoprotein-associated phospholipase A2 and the effect of atorvastatin treatment. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):289-97.
34. Saougos VG, Tambaki AP, Kalogirou M, Kostapanos MS, Gazi I, Wolfert RL, et al. Differential effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27:2236-43.
35. Kim JY, Hyun YJ, Jang Y, Lee BK, Chae JS, Kim SE, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> activity is associated with coronary artery disease and markers of oxidative stress: a case-control study. *Am J Clinical Nutr*. 2008;88: 630-7.
36. Tellis CC, Tselepis AD. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis may depend on its lipoprotein carrier in plasma. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 91(5):327-38.
37. Corson MA, Jones PH, Davidson MH. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker. *Am J Cardiol*. 2008;101(12A):41F-50F.
38. Rosenson RS, Hislop C, McConnell D, Elliot M, Stasiv Y, Wang M, et al., for the PLASMA Investigators. Effects of 1-H-indole-3-glyoxamide (A-002) on concentration of secretory phospholipase A2 (PLASMA Study): a phase II double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373:649-58.
39. Mohler ER, Ballantyne CM, Davidson MH, Hanefeld M, Ruilop LM, Jonhson JL, et al. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1632-41.
40. Okamura K, Miura S, Zhang B, Uehara Y, Matsuo K, Kumagai K, et al. Ratio of LDL- to HDL-associated platelet-activating factor acetylhydrolase may be a marker of inflammation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J*. 2007;71:214-9.
41. Noto H, Chitkara P, Raskin P. The role of lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> in the metabolic syndrome and diabetes. *J Diabetes Complicat*. 2006;20:343-8.
42. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
43. Rosengren B, Jönsson-Rylander AC, Peilot H, Camejo G, Hurt-Camejo E. Distinctiveness of secretory phospholipase A2 group IIA and V suggesting unique roles in atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1761(11):1301-8.
44. Corson MA. Phospholipase A2 inhibitors in atherosclerosis: the race is on. *Lancet*. 2009 fev;21(273):608-10.
45. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
46. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6:508-19.
47. Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review studies in mice. *Cardiovasc Res*. 2008;79:360-76.
48. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines and atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 2006; 86:515-81.
49. Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol*. 2009;78:539-52.
50. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanism of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:165-97.
51. Yan AT, Yan RT, Cushman M, Redheuil A, Tracy RP, Arnett DK, et al. Relationship of interleukin-6 with regional and global left-ventricular function in asymptomatic individuals without clinical cardiovascular disease: insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2010. Epub ahead of print.
52. Thakore AH, Guo CY, Larson MG, Corey D, Wang TJ, Vasan RS, et al. Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2007;99:1598-602.
53. Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J, Sutton-Tyrrell K, Cornuz J, Satterfield S, et al. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *J Am Epidemiol*. 2010;171:540-9.
54. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of IL-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000; 101:1767-72.
55. Ikonomidis I, Stamatelopoulos K, Lekakis J, Vamvakou GD, Kremastinos DT. Inflammatory and non-invasive vascular markers: the multimarker approach for risk stratification in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008;199:3-11.
56. Chi H, Messas E, Levine RA, Graves DT, Amar S. Interleukin-1 receptor signaling mediates atherosclerosis associated with bacterial exposure and/or a high-fat diet in a murine apolipoprotein E heterozygote model: pharmacotherapeutic implications. *Circulation*. 2004;110:1678-85.

57. Upadhyaya S, Mooteri S, Peckham N, Pai RG. Atherogenic effect of interleukin-2 and antiatherogenic effect of interleukin-2 antibody in apo-E-deficient mice. *Angiology*. 2004; 55:289-94.
58. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3:133-46.
59. Elhage R, Jawien J, Rudling M, Ljunggren HG, Takeda K. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res*. 2003;59:234-40.
60. Binder CJ, Hartvigsen K, Chang MK, Miller M, Broide D, Palinski W, et al. IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2004;114:427-37.
61. Caligiuri G, Rudling M, Ollivier V, Jacob MP, Michel JB. Interleukin-10 deficiency increases atherosclerosis, thrombosis, and low-density lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice. *Mol Med*. 2003;9:10-7.
62. Hansson GK. Inflammatory mechanism in atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2009;7:328-31.
63. Lee WY, Lee WH, Kim PH. Oxidative mechanisms of the IL-4-induced IL-6 expression in vascular endothelium. *Cytokine*. 2010;49:73-9.
64. Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:170-81.
65. Petersen EW, Carey AL, Sacchetti M, Steinberg GR, Macaulay SL, Febbraio MA. Acute IL-6 treatment increase fatty acid turnover in elderly humans *in vivo* and in the culture *in vitro*: evidences that acts independently of lipolytic hormones. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288:E155-62.
66. Galkina E, Kadl A, Sanders J, Varughese D, Sarembock IJ, Ley K. Lymphocyte recruitment into the aortic wall before and during development of atherosclerosis is partially L-selectin dependent. *J Exp Med*. 2006;203:1273-82.
67. Galkina E, Ley K. Leukocyte influx in atherosclerosis. *Curr Drug Targets*. 2007;8:1239-48.
68. Bobryshev YV. Monocyte recruitment and foam cell formation in atherosclerosis. *Micron*. 2006;37:208-22.
69. Shi Y, Zhang P, Osman H, Mohler III ER, Macphee C, Zalewski A, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> in leukocyte activation and inflammatory responses. *Atherosclerosis*. 2007;191:54-62.
70. Chen H, Li D, Saldeen T, Mehta JL. Transforming growth factor-beta(1) modulates oxidatively modified LDL-induced expression of adhesion molecules: role of LOX-1. *Circ Res*. 2001;89:1155-60.
71. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1998;102:145-52.
72. Doran AC, Meller N, MacNamara CA. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:812-9.
73. Barbalic M, Dupuis J, Dehghan A, Bis JC, Hoogeveen RC, Schnabel RB, et al. Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 levels. *Hum Mol Genet*. 2010. Epub ahead of print.
74. Goette A, Bukowska A, Lendeckel A, Erxleben M, Hammwöhner M, Strugala D. Angiotensin II receptor blockade reduces tachycardia-induced atrial adhesion molecule expression. *Circulation*. 2008;117:732-42.
75. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997; 96:4219-25.
76. Mulvihill NT, Foley JB, Crean P, Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. *Eur Heart J*. 2002;23:1569-74.
77. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation*. 2004; 110:3842-8.
78. Gómez Rosso L, Benítez MB, Fornari MC, Berardi V, Lynch S, Schreier L, et al. Alterations in cell adhesion molecules and other biomarkers of cardiovascular disease in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2008;199:415-23.
79. Rubin D, Claas S, Pfeuffer M, Nothnagel M, Foelcsh UR, Schrezenmeir J. s-ICAM-1 and s-VCAM-1 in healthy men are strongly associated with traits of the metabolic syndrome, becoming evident in the postprandial response to a lipid-rich meal. *Lipids Health Dis*. 2008;7(32):1-7.
80. Benítez MB, Cuniberti L, Fornari MC, Gomez Rosso L, Berardi V, Elikir G, et al. Endothelial and leukocyte adhesion molecules in primary hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):679-87.
81. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Lozano Nuevo JJ, Escalante-Acosta BA. Correlation between circulating adhesion molecule levels and albuminuria in type-2 diabetic hypertensive patients. *Kidney Blood Press Res*. 2009;32(2): 106-9.
82. Jin C, Lu L, Zhang RY, Zhang Q, Ding FM, Chen QJ, et al. Association of serum glycated albumin, C-reactive protein and ICAM-1 levels with diffuse coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2009; 408(1-2):45-9.

---

# LIPOPROTEÍNA DE BAIXA DENSIDADE MODIFICADA (mLDL) E ANTICORPOS ANTI-mLDL NA ATEROSCLEROSE

ELIA ASCER<sup>1</sup>, ANDREIA MOREIRA MONTEIRO<sup>1</sup>, MAGNUS GIDLUND<sup>1</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2010;20(2):149-57  
RSCESP (72594)-1850

Várias afecções clínicas, incluindo quadros inflamatórios crônicos, geram condições para que a lipoproteína de baixa densidade (LDL) seja submetida a processos oxidativo, químico e biológico, gerando, assim, partículas modificadas de LDL (mLDL). Esses derivados da LDL estão envolvidos na patogênese da aterosclerose. Diversos componentes da mLDL são biologicamente ativos e uma de suas ações predominantes é a de interagir com as células do sistema imune, induzindo resposta imune mediada por anticorpos. Essa resposta pode ser benéfica para o indivíduos (por exemplo, protegendo contra efeitos deletérios da mLDL) ou induzir uma reação autoimune relacionada à mLDL, causando alterações patológicas ao paciente. Os avanços no conhecimento das propriedades fisiopatológicas da mLDL e na possibilidade de se utilizar autoanticorpos como biomarcadores na detecção, na avaliação, no diagnóstico e no acompanhamento da aterosclerose serão discutidos neste artigo.

**Descritores:** Lipoproteínas LDL. Aterosclerose. Diagnóstico. Doenças cardiovasculares. Inflamação.

## MODIFIED LOW-DENSITY LIPOPROTEIN (mLDL) AND ANTI-mLDL ANTIBODIES IN ATHEROSCLEROSIS

A number of pathological conditions, including chronic inflammation, generate conditions where low density lipoprotein (LDL) suffers oxidative, chemical and biological changes, thus producing modified LDL particles (mLDL). These LDL byproducts are involved in the pathogenesis of atherosclerosis. Different mLDL components are biologically active and one of its main features is to interact with immune system cells and induce an antibody mediated immune response. This response could be beneficial for the individual (i.e. protect against the deleterious effects of mLDL) or induce an autoimmune response against mLDL, producing pathological changes in the patient. Advances in the understanding of mLDL pathophysiological properties and the possibility of using patient antibodies as biomarkers in the detection, evaluation, diagnosis and follow-up of atherosclerosis will be discussed in this manuscript.

**Descriptors:** Lipoproteins, LDL. Atherosclerosis. Diagnosis. Cardiovascular diseases. Inflammation.

---

<sup>1</sup> Departamento de Imunologia – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Magnus Gidlund – Laboratório de Imunofisiopatologia – Departamento de Imunologia – ICB-IV/USP – Avenida Dr. Lineu Prestes, 1.703 – São Paulo, SP – CEP 05508-900

---

**H**á três décadas a doença aterosclerótica era definida como resposta proliferativa à injúria vascular.<sup>1,2</sup> A lesão endotelial seria decorrente da agregação plaquetária, com liberação dos fatores de crescimento derivados de plaquetas, levando à proliferação e à migração de células musculares lisas para a camada íntima da artéria e formação do núcleo da lesão aterosclerótica.

Nos últimos anos, foi intensificada a busca por mecanismos para prevenção e possível inibição da progressão da aterosclerose, ampliando-se, dessa forma, os horizontes de sua fisiopatologia. Os recentes achados são resultados de avanços tecnológicos na detecção e evolução da doença.

Um dos pontos mais importantes, e considerado hoje como um dos maiores elos para a compreensão da gênese da doença aterosclerótica, foi o melhor entendimento do papel do sistema imunológico na modificação da lipoproteína de baixa densidade (mLDL).<sup>2-4</sup> O papel da mLDL na aterosclerose tem sido bastante investigado e o leitor poderá ter acesso a essas excelentes revisões.<sup>2,3</sup>

A aterosclerose é inicialmente induzida por uma lesão endotelial. Em seguida há interação e deposição de mLDL na parede arterial, que, por sua vez, provoca reação inflamatória com infiltração celular.<sup>2,4</sup> Consequentemente, ocorrem, no local, interações inflamatórias que levam finalmente à liberação de citocinas pró-inflamatórias, dando assim continuidade ao processo aterosclerótico.

Em pacientes com risco cardiovascular, as LDL do plasma sofrem alterações, originando mLDL e anticorpos anti-mLDL, que são detectados no plasma e podem participar de todas as fases do processo inflamatório que gera a formação da placa aterosclerótica.<sup>5-7</sup> Estudos recentes sobre a placa estável e a placa instável demonstram haver conexão desta última com a ruptura da placa. Revisões precisas desse assunto podem ser encontradas em várias publicações.<sup>8,9</sup>

A LDL pode sofrer várias reações, tais como oxidação, agregação, glicosilação, bem como ação enzimática.<sup>10,11</sup> Depois dessas modificações, a mLDL recém-gerada pode ser encontrada circulante e também na parede arterial e nas placas ateroscleróticas. É necessário lembrar que os anticorpos antiepítopos das LDL, como malonaldeído, fragmentos de apolipoproteína B100 (apoB100) e hidroxinonenal, gerados pela sua oxidação, são denominados anticorpos anti-oxLDL.

Por outro lado, os anticorpos anti-mLDL englobam anticorpos anti-oxLDL, bem como anticorpos contra fragmentos da apolipoproteína B, que sofreram proteólise. Os anticorpos anti-mLDL circulantes<sup>2,3,12</sup> poderão atuar sobre as mLDL, formando imunocomplexos, incrementando os processos aterosclerótico e aterotrombótico.<sup>5</sup>

Até hoje não está totalmente esclarecido se esses anticorpos poderiam proteger, prevenir ou até mesmo agravar o processo aterosclerótico sistêmico.<sup>2-4,13,14</sup>

São de extrema importância a detecção e a quantificação do grau e do estado clínico do processo aterosclerótico de uma população, assim como de um único paciente. Essa afirmação é verdadeira e observada em análises ocasionais, mas pode ser de grande importância durante a evolução ou a avaliação clínica momentânea ou ainda durante intervenção terapêutica.

Pode-se contar atualmente com vários biomarcadores para a aterosclerose. Muitos deles podem ser considerados pseudomarcadores, por serem intermitentes (por exemplo, quando uma infecção é tratada e os níveis de proteína C-reativa são drasticamente reduzidos), e detectarão processos que indiretamente contribuirão para a evolução da doença (citocinas, proteína C-reativa e moléculas de adesão, entre outros). Poucos marcadores podem estar ligados diretamente ao processo aterosclerótico.

Nesse cenário, o achado de anticorpos “anticomponentes” diretamente envolvidos na patogênese da aterosclerose é um dado muito importante para seu entendimento. Esse fato é particularmente verdadeiro quando se avaliam os níveis de anticorpos em situações clínicas favoráveis ou não à progressão da doença.

Este artigo tem como objetivo mostrar a importância dos antígenos (mLDL) e anticorpos (anti-mLDL) envolvidos na aterosclerose e discutir futuras perspectivas da etiopatogenia, do diagnóstico e da terapêutica do processo aterosclerótico.

## LDL MODIFICADA E ANTICORPOS PARA LDL MODIFICADA

### Antígeno

Embora a hipercolesterolemia seja necessária para iniciação e progressão da aterosclerose, existem atualmente evidências de que mecanismos do sistema imune também tenham papel central em todas as fases do desenvolvimento de lesões. Vários pesquisadores têm sugerido e demonstrado a presença de imunógenos em placa ateromatosa e epítopos específicos de oxidação característicos de mLDL. Estes, por sua vez, conduzem a resposta imune, incluindo geração de anticorpos, que modulam a formação da lesão.

A LDL, principal transportadora de lipídeos no plasma, compreende partículas esféricas de aproximadamente 22 nanômetros de diâmetro, formadas por fosfolipídeos, colesterol livre, ésteres de colesterol, triglicérides e apoB100. A apoB100, cadeia de peptídeo simples (4.536 aminoácidos) e sintetizada no fígado, é a maior proteína monomérica conhecida em

humanos (550 kDa), altamente insolúvel em soluções aquosas, não transferível a outras partículas de lipoproteínas, além de funcionar como ligante do receptor de LDL (B/E).<sup>15</sup> A LDL constitui um grupo heterogêneo de partículas, com tamanhos diferentes, densidade, carga e composição lipídica. Assim pode-se, nos dias de hoje, distinguir ao menos quatro tipos de LDL circulantes, de acordo com seu tamanho e densidade.<sup>16</sup>

Acredita-se que a modificação da LDL não ocorra na circulação em consequência das propriedades antioxidantes presentes nas partículas (por exemplo, alfatocoferol e betacaroteno, entre outros). Já no espaço subendotelial, local presumível da modificação da LDL *in vivo*, a geração exagerada de espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN) ultrapassa a capacidade antioxidante da LDL, causando peroxidação lipídica e modificação proteica. O trânsito bidirecional da LDL através desse espaço pode conduzir a pequenas quantidades de mLDL na circulação. De tal modo, estudos têm demonstrado, pelo uso de anticorpos monoclonais, a presença de diferentes epítomos da mLDL no plasma.

Os mecanismos que levam à modificação da LDL *in vivo* ainda não estão completamente esclarecidos; contudo, um dos eventos iniciais da modificação da LDL é a peroxidação lipídica, particularmente de fosfolípídeos e ésteres de colesterol, que contêm ácidos graxos poli-insaturados. O processo de peroxidação lipídica pode ser dividido resumidamente em três etapas: iniciação, propagação e terminação. Na fase de iniciação há a formação de dienos conjugados, em decorrência da abstração e do rearranjo molecular do hidrogênio. Esse dieno conjugado reage muito rapidamente com o oxigênio molecular, iniciando uma reação autocatalítica que leva à formação de hidroperóxidos, correspondendo à etapa de propagação. Na terceira e última etapa, a fase de terminação, os hidroperóxidos lipídicos, por clivagem da ligação carbono-carbono, podem ainda dar origem a fragmentos menores, incluindo aldeídos (malondialdeído) e cetonas.

Adicionalmente à oxidação lipídica, a apoB100 fragmenta-se por meio de cisão oxidativa, produzindo peptídeos de tamanhos variados (14 kDa-500 kDa). Os produtos formados acarretam alterações conformacionais, pela perda da estrutura terciária e por alterações de carga elétrica, resultando em uma proteína com carga negativa aumentada.<sup>11</sup> Essa alteração de carga elétrica resultará na redução de ligações ao receptor B/E, altamente regulado, e no aumento de reconhecimento pelo receptor *scavenger* dos macrófagos, levando à acumulação descontrolada de LDL por essas células e à consequente formação de células espumosas, que caracteriza a lesão primária da aterosclerose. Além disso, a nLDL em altas concentrações tem efeito inibidor e/ou tóxico sobre células

endoteliais, monócitos e células T. Em contraste, em baixas concentrações e quando menos modificada, a LDL leva ao aumento da adesão endotelial e promove ativação de monócitos e linfócitos T, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-12 e quimiocinas, que estimulam o sistema imune.<sup>2-4,17,18</sup>

### Anticorpos para LDL modificada

Estudos têm indicado que a resposta imune a formas modificadas de LDL estão presentes no plasma humano. Os anticorpos interagem com as mLDL circulantes ou fixas nos tecidos e podem participar da depuração de fragmentos de LDL através dos rins (imunocomplexos). Entretanto, há um fato interessante a ser citado. Sob uma base especulativa, considerando-se que as mLDL são bioativas e podem contribuir para a progressão da doença, os anticorpos podem “neutralizar” seus efeitos deletérios.

Existe extensa literatura de determinação de anticorpos contra epítomos da mLDL em modelos animais e em seres humanos. Assim a literatura sobre a atividade da mLDL sobre células B (que leva à produção de anticorpos) é mais vasta que estudos com ativação sobre células T. Apesar disso, o papel da mLDL e dos anticorpos no desenvolvimento de doenças cardiovasculares ainda não foi esclarecido. Isso se deve ao fato de a população de anticorpos ser diversa, de os epítomos formados durante a modificação da LDL a qual se ligam os anticorpos serem heterogêneos, e de a população poder em princípio constituir-se de fragmentos diferentes da apoB100, de epítomos de fosfolípídeos e mesmo de outras proteínas que funcionariam como cofatores.

## IMPORTÂNCIA CLÍNICA DOS ANTICORPOS ANTI-oxLDL

### Indivíduos saudáveis

Estudos demonstram relação inversa entre níveis de oxLDL e anticorpos anti-oxLDL em indivíduos saudáveis, ou seja, foram observados baixos níveis de oxLDL e elevados níveis de anticorpos anti-oxLDL. Dessa forma, sugere-se que em indivíduos sadios e, portanto, com baixo risco coronário os altos níveis plasmáticos de anticorpos anti-oxLDL sejam protetores na prevenção da aterosclerose.<sup>19,20</sup>

### Sexo e idade

Um dos pontos mais discutidos em clínica médica diz respeito ao risco cardiovascular em mulheres menopausadas e obesas, bem como se procura entender o papel do tabagismo nesse tipo de paciente.

Destaca-se, nesse sentido, o papel da oxLDL e dos anticorpos anti-oxLDL em mulheres obesas e menopausadas. Kassi et al.<sup>21</sup> verificaram que os níveis de oxLDL estavam elevados em

ambas as condições e que os níveis de anticorpos anti-oxLDL estavam diminuídos, corroborando assim com um perfil pouco protetor. Quando foram analisados os três aspectos conjuntamente e levando-se em conta o papel da oxLDL, verificou-se que a obesidade associada à menopausa estava mais envolvida na oxidação da LDL, sendo melhor preditor para aterosclerose que o tabagismo em pacientes do sexo feminino.

Embora a reposição hormonal feminina reduza o risco cardiovascular, sabe-se que esse tratamento, curiosamente, resulta em maior incidência de episódios isquêmicos e trombóticos nessas pacientes. Estudos demonstram que, ao se realizar reposição hormonal em pacientes menopausadas, há aumento significativo dos níveis de anticorpos antiproteína de choque térmico (Hsp) 65 e anti-oxLDL e diminuição dos níveis de oxLDL oxidadas. Foi verificado também que a resposta imune mediada por esses hormônios pode intensificar a atividade inflamatória na parede arterial, causando, assim, maior impacto na placa aterosclerótica. Os autores questionam se a resposta imune observada é temporária ou mantida e deletéria, argumentando serem necessários novos estudos para esclarecer essa questão.<sup>22</sup>

Existem atualmente evidências que indicam que os hormônios, em particular os masculinos, têm envolvimento no processo aterosclerótico. A testosterona endógena, por exemplo, se relaciona de forma inversa com a maior parte dos fatores de risco cardiovascular.

Em homens com mais de 50 anos de idade houve correlação inversa entre os níveis de testosterona e anticorpos anti-oxLDL. Essa informação é de grande relevância quando se analisam patogênese da aterosclerose, idade, sexo masculino, níveis hormonais e resposta imune.<sup>23</sup> Os dados deste estudo sugerem que a queda dos níveis de testosterona endógena, em homens com mais de 50 anos, pode influenciar a oxidação da LDL ou a resposta imune a essas lipoproteínas, fator de grande relevância para a aterosclerose nesse grupo de homens.

### **Pacientes obesos**

Sabe-se que pacientes obesos com perfil síndrome metabólico, como alteração no metabolismo de carboidratos, apresentam redução dos níveis de anticorpos anti-oxLDL.

Em estudo avaliando pacientes obesos com diabetes melito e submetidos a cirurgia bariátrica, verificou-se que os níveis de IgM anti-oxLDL estavam bastante reduzidos antes do procedimento. No estado pós-cirúrgico, os níveis de anticorpos IgM e IgG anti-oxLDL se elevaram de forma significativa, provavelmente em decorrência da melhora do metabolismo de carboidratos e do menor grau de oxidação da LDL.<sup>24</sup>

### **Pacientes diabéticos**

O diabetes melito é uma doença em que se detecta, em sua evolução, alto índice de complicações cardiovasculares ateroscleróticas. Essas complicações decorrem de alterações metabólicas crônicas, tais como estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia, que leva à formação de oxLDL durante toda a evolução da doença.

Quando foram analisados pacientes diabéticos e com aterosclerose, relação entre os anticorpos e a rigidez vascular, foi verificado que os níveis de IgG anti-oxLDL podem ser um marcador para determinar o grau de aterosclerose nesses pacientes. Foram observados altos níveis de IgG anti-oxLDL em pacientes com pior padrão de rigidez vascular.<sup>25</sup> Por outro lado, Lopez et al.<sup>26</sup> não observaram alterações nos níveis de IgG anti-oxLDL em pacientes diabéticos e que fazem uso de estatinas. Esse achado poderia estar ligado ao fato de as estatinas possuírem ação antioxidante, não permitindo, dessa forma, alterações significativas nos níveis de IgG anti-oxLDL.

### **Hipertensão arterial**

OxLDL e anticorpos anti-oxLDL foram detectados no plasma de pacientes hipertensos, podendo sugerir a participação do sistema imune adaptativo. O tratamento anti-hipertensivo poderia reduzir o estímulo oxidativo e elevar o nível de anticorpos anti-oxLDL.

Brandão et al.<sup>27</sup>, em estudo recentemente publicado enfocando o tratamento anti-hipertensivo de forma randomizada, utilizaram inibidores da enzima de conversão da angiotensina e outros dois diuréticos em três grupos de pacientes em estágio 1 e em prevenção primária para doença coronária. Após 12 semanas, verificaram, com o controle da hipertensão, aumento dos níveis de anticorpos anti-oxLDL e concluíram que esse aumento pode ser protetor, bem como o anticorpo pode ser um potencial biomarcador no acompanhamento do tratamento com anti-hipertensivo.

### **Síndromes estáveis e instáveis**

A presença de anticorpos anti-oxLDL nas doenças cardiovasculares é fato notório, porém não está bem esclarecido o real papel do sistema imunológico, representado pelo estresse oxidativo, na gênese e na evolução da aterosclerose coronária.

Em estudo com pacientes em situações clínicas estáveis, tais como hipertensão arterial controlada, e instáveis, como síndrome coronária aguda, o comportamento desses anticorpos diferiu de forma significativa. Santos et al.<sup>28</sup> observaram que, em pacientes com hipertensão controlada e com menor risco cardiovascular, os títulos de anticorpos anti-oxLDL es-

tavam elevados quando comparados com aqueles observados em pacientes com síndrome coronária aguda e concluem que a elevação dos níveis circulantes desses anticorpos poderia ser fator protetor diante de aterosclerose.

Já em outro estudo, Soltesz et al.<sup>29</sup> observaram que pacientes com síndrome coronária aguda apresentavam maiores títulos de anticorpos anti-oxLDL quando comparados a pacientes estáveis, porém sem diferença estatística, talvez por motivos metodológicos. Esses autores concluem que a oxLDL é um fator importante na análise de pacientes com doença coronária aguda, não podendo especificar se anticorpos elevados em ambos os grupos têm alguma participação nesse tipo de doença aterosclerótica.

### **Nutrição e anticorpos anti-oxLDL**

A incidência de aterosclerose pode ser modificada pelo tipo de dieta ingerida diariamente. A maior ingestão de proteínas de origem vegetal tem efeito benéfico, mas o mecanismo através do qual esse fato ocorre ainda não foi esclarecido. Tem sido comentada a importância da participação da oxLDL bem como dos anticorpos anti-oxLDL para explicar esse mecanismo fisiopatológico.

Sanches et al.<sup>30</sup> estudaram adolescentes de ambos os sexos do ponto de vista ponderal, do perfil lipídico e dos níveis de anticorpos anti-oxLDL. Verificou-se que o risco cardiovascular estava mais alto nos adolescentes obesos. Nos indivíduos que apresentavam sobrepeso e obesidade, os anticorpos anti-oxLDL encontravam-se mais elevados quando comparados ao grupo controle. Os autores concluem que os anticorpos anti-oxLDL podem ser considerados potenciais marcadores de risco para distúrbios metabólicos.

Em estudo experimental em coelhos, os autores administraram dieta rica em colesterol complementada com caseína (proteína animal) ou com proteína de soja (proteína vegetal) por dois meses. No grupo complementado com caseína houve aumento dos níveis de anticorpos anti-oxLDL após 60 dias e no grupo com soja foi observado o aparecimento de anticorpos anti-oxLDL minimamente oxidados. Os autores concluem ressaltando a importância dos dois tipos de dieta alimentar utilizados na indução da aterosclerose e a relevância da resposta imunológica na patogênese da aterosclerose sistêmica.<sup>31</sup>

### **Poluição atmosférica e anticorpos anti-oxLDL**

Estudos epidemiológicos alertam sobre o aumento do risco cardiovascular em seres humanos que vivem em grandes centros urbanos, como a cidade de São Paulo, que apresenta altos índices de poluição atmosférica. Além dessas informações, sabe-se que na cidade de São Paulo existem correla-

ções entre poluição atmosférica e variação da frequência cardíaca, presença de angina do peito, infarto agudo do miocárdio e disfunção endotelial.

Soares et al.<sup>32</sup> avaliaram o impacto da poluição atmosférica em ratos hiperlipidêmicos por quatro meses. A poluição atmosférica aumentou o grau de oxidação da LDL, assim como os níveis de anticorpos anti-oxLDL e dos anticorpos anti-apoB100. Um fato interessante observado nesse estudo é que os níveis dos anticorpos dosados estavam mais elevados no grupo submetido a alimentação rica em colesterol, independentemente da qualidade do ar. Por outro lado, ao avaliar a aorta desses animais, foi observado maior espessamento arterial no grupo submetido a dieta rica em colesterol e exposto à poluição atmosférica. Concluem os autores que a poluição atmosférica exacerba a oxidação das LDL, a aterogênese e a remodelação vascular em ratos hiperlipidêmicos. Além disso, os autores destacam a participação consistente do sistema imune nas variáveis observadas.

### **Tabagismo**

O efeito do fumo ainda não está totalmente esclarecido no tocante à interação entre esse fator de risco e a oxidação das LDL. Zarin et al.<sup>14</sup> discutem, em estudo realizado com indivíduos normolipêmicos e fumantes, que os imunocomplexos são marcadores da aterosclerose e podem modificar os títulos de anticorpos anti-oxLDL. Além disso, os autores confirmam que os títulos de anticorpos anti-oxLDL podem variar ao longo do estabelecimento da aterosclerose, colaborando com a formação e a estabilidade das placas.

### **Autoimunidade e anticorpos anti-oxLDL**

Sherer et al.<sup>33</sup> avaliaram os níveis de anticorpos antifosfolípidos e anti-oxLDL em pacientes com artrite reumatoide. Foi observada a presença de IgG anticardiolipina em um quinto dos pacientes portadores de artrite reumatoide mas que não apresentavam manifestações clínicas da síndrome antifosfolipídica. Os autores recomendam que se avalie se a presença de anticorpos anticardiolipina representa maior risco de trombose e aterosclerose nesses pacientes. Ainda nesse estudo, houve correlação entre os níveis de anticorpos anticardiolipina e detecção de anticorpos anti-oxLDL. Por outro lado, Bearevi et al.<sup>34</sup> observaram que na síndrome antifosfolipídica primária a concentração lipídica foi melhor marcador para aterosclerose que os níveis de anticorpos anti-oxLDL.

Em pacientes com vasculite, geralmente o processo aterosclerótico é importante e são detectados altos níveis de anticorpos anti-oxLDL.<sup>35</sup>

Em pacientes com doença lúpica<sup>36</sup> não foram correlacionados os níveis de anticorpos anti-oxLDL (IgG ou IgM) com

o espessamento da camada íntima-média. Os autores sugerem que outros fatores da parede arterial poderiam estar atuando sobre as alterações sorológicas no lúpus eritematoso sistêmico e que apenas os níveis de IgG anti-oxLDL contribuem para a evolução da aterosclerose nesse tipo de paciente.

Frostegard<sup>37</sup> cita que, quando a LDL sofre oxidação, neoepítomos se formam, entre eles a fosforilcolina, que não tem ação imunológica. Porém, ao se formarem anticorpos antifosforilcolina, verifica-se que altos níveis de anticorpos antifosforilcolina são fatores protetores para aterosclerose.

### Infecções agudas e crônicas

Vários estímulos patogênicos indesejáveis podem promover lesões vasculares, que podem cessar com a interrupção dos estímulos danosos que levaram a essas lesões. As infecções apresentam estímulos lesivos ao organismo, podendo estabelecer um cenário para o desenvolvimento da aterosclerose. Em infecções agudas e crônicas observam-se respostas inflamatórias e autoimunes que podem iniciar e manter quadros vasculares obstrutivos.

Na periodontite crônica, Schenkein et al.<sup>38</sup> detectaram anticorpos anti-oxLDL em apenas 25% dos pacientes. Os autores concluem que a flora bucal pode atuar como fonte de antígenos para a produção desses anticorpos, mediando assim reações imunes relevantes para o sistema cardiovascular. Mais recentemente, Monteiro et al.<sup>39</sup>, em estudo avaliando pacientes com periodontite, verificaram que os níveis de anticorpos anti-oxLDL, bem como o número de neutrófilos, encontravam-se elevados nesse grupo de pacientes. Os níveis de triglicérides e de lipoproteínas de alta densidade (HDL) foram significativamente mais altos e mais baixos, respectivamente, nos pacientes com periodontite quando comparados ao grupo controle (sadios). Os demais lípides comumente dosados não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Os autores concluem que, em decorrência dos dados encontrados, há forte correlação entre risco cardiovascular para aterosclerose e pacientes com periodontite crônica.

Infecções em crianças e adolescentes parecem ser acompanhadas de aumento da oxidação das LDL e diminuição de HDL-colesterol. Essas alterações oxidativas e lipídicas podem ocorrer com o espessamento da camada íntima-média das artérias carótidas. Esses dados sugerem que infecções na infância podem estar associadas a maior risco para o desenvolvimento da aterosclerose.

Mayr et al.<sup>40</sup> estudaram a interação imunológica de *E. coli*, *C. pneumoniae*, *H. pylori* e citomegalovírus na formação de anticorpos anti-oxLDL e sua correlação com a aterosclerose carotídea. Foi demonstrada associação entre mar-

cadores de oxLDL e infecções já citadas. Os anticorpos IgG e IgM anti-oxLDL não foram preditores de aterosclerose em artérias carótidas.

### Drogas cardiotoxícas

Nesse tema é interessante abordar a importância dos agentes retrovirais no tratamento de pacientes portadores do vírus HIV, uma vez que há ligação importante entre o uso desses agentes e a aterogênese. Ronchini et al.<sup>41</sup> administraram terapêutica retroviral altamente efetiva para pacientes com HIV, dosaram as mLDL nesse grupo de pacientes e verificaram sua contribuição para a aterosclerose. Acredita-se que os anticorpos circulantes anti-mLDL seriam marcadores indiretos da presença de mLDL na parede arterial. Nesse estudo foi verificada redução dos níveis de anticorpos tanto no grupo que apresentava lipodistrofia como naquele com efeito imunossupressor decorrente do agente retroviral. Não se pode concluir se esses achados poderiam acelerar o aparecimento de cardiopatia isquêmica nesse grupo de pacientes submetidos a tratamento com agentes retrovirais.

### Pacientes urêmicos

Maggi et al.<sup>42</sup> avaliaram pacientes urêmicos submetidos a diálise e verificaram que nesses pacientes havia baixo nível plasmático de anticorpos anti-mLDL. Esse dado poderia auxiliar o entendimento da fisiopatologia da doença aterosclerótica que acomete os pacientes urêmicos durante o período de diálise.<sup>42</sup>

### COMENTÁRIOS E PERSPECTIVAS

No tocante à oxidação das LDL, a microscopia eletrônica de transmissão mostrou, em estudos com Cu<sup>2+</sup>, que há formação de pontes entre as partículas de LDL, sugerindo que o processo oxidativo poderia causar sua fusão. Por ressonância nuclear magnética, verificou-se que a oxidação das LDL por Cu<sup>2+</sup> não leva à fusão, mas sim à agregação dessas partículas, sendo esse método de maior relevância em relação à microscopia eletrônica de transmissão. Em experiência com varredura-Z realizada com LDL nativa e oxLDL com Cu<sup>2+</sup>, foi observado que as propriedades ópticas não lineares forneciam resultados muito diferentes, demonstrando que cada lipoproteína possui uma “impressão digital” própria.<sup>43</sup>

As LDL moderadamente oxidadas agregadas, acetiladas e ligadas aos macrófagos interagem com os quilomícrons, aumentando sua captação e fagocitose através de mecanismos actinodpendentes, receptores *scavenger* e pela lipólise mediada pela lipase lipoproteica. A Cu<sup>2+</sup>LDL diminui a captação de quilomícrons pelos macrófagos em decorrência da menor afinidade da lipoproteína à lipase lipoproteica.



Verificou-se que os macrófagos fagocitam, em tempo real, maior quantidade de formas agregadas de LDL que acetiladas ou oxidadas.<sup>44</sup> Esse dado confirma os resultados apresentados por Gómez et al.<sup>43</sup>

A oxLDL pode-se difundir no compartimento extravascular, em áreas próximas e não somente na microcirculação. A permeabilidade da oxLDL está diretamente relacionada à atividade do fator de agregação plaquetária. Fragmentos proteicos contidos na oxLDL contribuem também para o aumento da permeabilidade vascular, incrementando, dessa forma, a lesão aterosclerótica.<sup>45</sup>

Usualmente determina-se o LDL-colesterol pela fórmula de Friedewald. O uso de európio (Eu), um íon em sua forma trivalente, ligado à clortetraciclina (Ct) forma um complexo ionizado que permite a dosagem mais precisa e em tempo real do LDL-colesterol. Esse fato decorre da luminescência emitida por esse íon, que é incrementada na presença de maiores concentrações de LDL plasmáticas.<sup>46</sup>

O termo biomarcador é a fusão/síntese de duas palavras: biológico e marcador. Atualmente novas metodologias/técnicas para a detecção de marcadores biológicos, incluindo mLDL, têm sido estudadas. O melhor conhecimento dessas técnicas ampliará a possibilidade de detecção e quantificação dos níveis de mLDL plasmática circulante, bem como o entendimento de sua interação com a parede arterial. Avanços na nanotecnologia apresentarão novos dados e melhor entendimento para a área da cardioimunologia.

Assim como as mLDL e seus anticorpos anti-mLDL estão altamente ligados à patogênese da aterosclerose, a prospecção das propriedades biológicas e biofísicas da mLDL e o papel desses anticorpos proporcionarão à comunidade médica mais uma importante ferramenta para o diagnóstico.

Entretanto existe um importante obstáculo: a heterogeneidade da mLDL. Analisando de forma metafórica, podemos comparar esse biomarcador a uma verdadeira “feijoada”, ou seja, uma mistura de proteínas e lípidos que mantêm estrutura tridimensional. Se por acaso o conteúdo se dispersar ocorrerão modificações secundárias e, dessa forma, não seremos capazes de reconhecer sua estrutura original.

Outros estudos poderão demonstrar a atomização de subpopulações ou de componentes modificados da mLDL e sua ação biológica, contribuindo, assim, de forma significativa, para o entendimento do processo aterosclerótico. O papel dos anticorpos citados na proteção desses efeitos será futuramente esclarecido.

A correlação entre mLDL e doença aterosclerótica deve ser ainda estabelecida por protocolos de estudos longitudinais e horizontais, incluindo não somente a prevenção/intervenção cardiovascular bem como a doença em si.

Em conclusão, o cardiologista atualmente conta com amplo *repertoire* de biomarcadores para avaliação dos pacientes. Existe uma questão crucial que ainda permanece não esclarecida: o quanto a detecção de mLDL e anti-mLDL circulantes contribuirá para o diagnóstico e a evolução da doença. A aplicação desses métodos ainda se encontra em sua fase inicial; no entanto, considerando o melhor conhecimento biológico da ação dos anticorpos, os resultados verificados até o momento nos levam a acreditar que o conceito é promissor.

#### AGRADECIMENTOS

Este trabalho teve o apoio da FAPESP, CAPES e CNPq.

#### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este artigo.

#### REFERÊNCIAS

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-9.
2. Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2006; 1:297-329.
3. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(7): 508-19.
4. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2003;10(2): 63-71.
5. Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, Van de Werf F, Collen D. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation*. 1998;98(15):1487-94.
6. Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, Itabe H, Takano T, Sugano J, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels. A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(10):2243-7.
7. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*. 1991;88(6):1785-92.
8. Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Palmieri G, Bonanno E, Anemona L. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1585-93.
9. Virmani R. Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002;44(5):349-56.

10. Carvalho MDT, Vendrami CMV, Ketelhuth DFJ, Yamashiro-Kanashiro EH, Goto H, Gidlund M. High-density lipoprotein inhibits the uptake of modified low-density lipoprotein and the expression of CD36 and Fc $\gamma$ RI. *J Atheroscler Thromb*. 2010. In Press.
11. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med*. 1992;13(4):341-90.
12. Molavi B, Mehta JL. Oxidative stress in cardiovascular disease: molecular basis of its deleterious effects, its detection, and therapeutic considerations. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19(5):488-93.
13. Fernvik EC, Ketelhuth DF, Russo M, Gidlund M. The autoantibody repertoire against copper – or macrophage – modified LDL differs in normolipidemic and hypercholesterolemic patients. *J Clin Immunol*. 2004;24(2):170-6.
14. Zaratín A, Gidlund M, Boschov P, Castilho L, de Faria EC. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein in normolipidemic smokers. *Am J Cardiol*. 2002;90(6):651-3.
15. Parthasarathy S. Oxidized low-density lipoprotein. *Methods Mol Biol*. 2010;610:403-17.
16. Caulfield MP, Li S, Lee G, Blanche PJ, Salameh WA, Benner WH. Direct determination of lipoprotein particle sizes and concentrations by ion mobility analysis. *Clin Chem*. 2008;54(8):1307-16.
17. Oliveira JA, Sevanian A, Rodrigues RJ, Apolinário E, Abdalla DS. Minimally modified electronegative LDL and its autoantibodies in acute and chronic coronary syndromes. *Clin Biochem*. 2006;39(7):708-14.
18. Frostegård J, Nilsson J, Haegerstrand A, Hamsten A, Wiggzell H, Gidlund M. Oxidized low density lipoprotein induces differentiation and adhesion of human monocytes and the monocytic cell line U937. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(3):904-8.
19. Shoji T, Nishizawa Y, Fukumoto M, Shimamura K, Kimura J, Kanda H, et al. Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and anti-oxLDL antibody levels in healthy subjects. *Atherosclerosis*. 2000;148(1):171-7.
20. Fukumoto M, Shoji T, Emoto M, Kawagishi T, Okuno Y, Nishizawa Y. Antibodies against oxidized LDL and carotid artery intima-media thickness in a healthy population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(3):703-7.
21. Kassi E, Dalamaga M, Faviou E, Hroussalas G, Kazanis K, Nounopoulos CH. Circulating oxidized LDL levels, current smoking and obesity in postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):279-83.
22. Uint L, Gebara OC, Pinto LB, Wajngarten M, Boschov P, da Luz PL, et al. Hormone replacement therapy increases levels of antibodies against heat shock protein 65 and certain species of oxidized low density lipoprotein. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(4):491-4.
23. Barud W, Palusiński R, Bełtowski J, Wójcicka G. Inverse relationship between total testosterone and anti-oxidized low density lipoprotein antibody levels in ageing males. *Atherosclerosis*. 2002;164(2):283-8.
24. Garrido-Sánchez L, García-Almeida JM, García-Serrano S, Cardona I, García-Arnes J. Improved carbohydrate metabolism after bariatric surgery raises antioxidantized LDL antibody levels in morbidly obese patients. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2258-64.
25. Piarulli F, Lapolla A, Sartore G, Rossetti C, Bax G, Noale M, et al. Autoantibodies against oxidized LDLs and atherosclerosis in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(3):653-7.
26. Lopez LR, Hurley BL, Simpson DF, Matsuura E. Oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I complexes and autoantibodies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1051:97-103.
27. Brandão SA, Izar CO, Fischer SM, Santos AO, Monteiro CM, Póvoa RM, et al. Early increase in autoantibodies against human oxidized low-density lipoprotein in hypertensive patients after blood pressure control. *Am J Hypertens*. 2010;23(2):208-14.
28. Santos AO, Fonseca FA, Fischer SM, Monteiro CM, Brandão SA, Póvoa RM, et al. High circulating autoantibodies against human oxidized low-density lipoprotein are related to stable and lower titers to unstable clinical situation. *Clin Chim Acta*. 2009;406(1-2):113-8.
29. Soltész P, Veres K, Laczik R, Der H, Csipo I, Timar O, et al. Evaluation of antibodies to oxidized low-density lipoprotein and assessment of C-reactive protein in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 2007;98(2):413-9.
30. Sanches LB, da Silva IT, Paz AF, Fisberg M, Cintra IP, Villar BS, et al. Anti-oxLDL autoantibodies and their correlation with lipid profile and nutritional status in adolescents. *J Pediatr (RJ)*. 2008;84(3):258-63.
31. Damasceno NR, Goto H, Rodrigues FM, Dias CT, Okawabata FS, Abdalla DS, et al. Soy protein isolate reduces the oxidizability of LDL and the generation of oxidized LDL autoantibodies in rabbits with diet-induced atherosclerosis. *J Nutr*. 2000;130(11):2641-7.
32. Soares SR, Carvalho-Oliveira R, Ramos-Sanchez E, Catanozi S, da Silva LF, Mauad T, et al. Air pollution and antibodies against modified lipoproteins are associated with atherosclerosis and vascular remodeling in hyperlipemic mice. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):368-73.

33. Sherer Y, Gerli R, Vaudo G, Schillaci G, Gilburd B, Giordano A, et al. Prevalence of antiphospholipid and oxidized low-density lipoprotein antibodies in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;105:1299-303.
34. Bearevi M, Andrejevi S, Milji P, Bonaci-Nikoli B, Majki-Singh N. Serum lipids and anti-oxidized LDL antibodies in primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(3):361-6.
35. Slot MC, Theunissen R, van Paassen P, Damoiseaux JG, Cohen Tervaert JW; Limburg Nephrology Working Group. Anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies in myeloperoxidase-positive vasculitis patients preferentially recognize hypochlorite-modified low density lipoproteins. *Clin Exp Immunol.* 2007;149(2):257-64.
36. Lopez LR, Salazar-Paramo M, Palafox-Sanchez C, Hurley BL, Matsuura E, Garcia-De La Torre I. Oxidized low-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness: implications in autoimmune-mediated atherosclerosis. *Lupus.* 2006;15(2):80-6.
37. Frostegard J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *Lupus.* 2008;17(5):364-7.
38. Schenkein HA, Berry CR, Burmeister JA, Brooks CN, Best AM, Tew JG. Locally produced anti-phosphorylcholine and anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies in gingival crevicular fluid from aggressive periodontitis patients. *J Periodontol.* 2004;75(1):146-53.
39. Monteiro AM, Jardim MA, Alves S, Giampaoli V, Aubin EC, Figueiredo Neto AM. Cardiovascular disease parameters in periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80(3):378-88.
40. Mayr M, Kiechl S, Tsimikas S, Miller E, Sheldon J, Willeit J, et al. Oxidized low-density lipoprotein autoantibodies, chronic infections, and carotid atherosclerosis in a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(12):2436-43.
41. Ronchini KR, Duarte AJ, Casseb JS, Gidlund M. Cardiovascular complications and increased levels of circulating modified low density lipoprotein in HIV patients and patients with lipodystrophy. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(1):119-22.
42. Maggi E, Bellazzi R, Gazo A, Seccia M, Bellomo G. Autoantibodies against oxidatively-modified LDL in uremic patients undergoing dialysis. *Kidney Int.* 1994;46(3):869-7.
43. Gómez SL, Monteiro AM, Rabbani SR, Bloiser AC, Carneiro SM, Alves S. Cu and Fe ions-mediated of low density lipoprotein studies by NMR, TEM and Z-scan technique. *Chem Phys Lipids.* 2010 Mar 27. In Press.
44. Carvalho MD, Harada LM, Gidlund M, Ketelhuth DF, Boschcov P, Quintão EC. Macrophages take up triacylglycerol-rich emulsions at a faster rate upon co-incubation with native and modified LDL: An investigation on the role of natural chylomicrons in atherosclerosis. *J Cell Biochem.* 2002;84(2):309-23.
45. Svensjö E, Boschcov P, Ketelhuth DF, Jancar S, Gidlund M. Increased microvascular permeability in the hamster cheek pouch induced by oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and some fragmented apolipoprotein B proteins. *Inflamm Res.* 2003;52(5):215-20.
46. Teixeira LD, Grasso AN, Monteiro AM, Neto AM, Vieira ND Jr, Gidlund M. Enhancement on the Europium emission band of Europium chlortetracycline complex in the presence of LDL. *Anal Biochem.* 2010;400(1):19-24.

---

# CÉLULAS ENDOTELIAIS CIRCULANTES, PROGENITORAS ENDOTELIAIS E MICROPARTÍCULAS

CAROLINA NUNES FRANÇA<sup>1</sup>, FRANCISCO ANTONIO HELFENSTEIN FONSECA<sup>1</sup>, MARIA CRISTINA DE OLIVEIRA IZAR<sup>1</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2010;20(2):158-65  
RSCESP (72594)-1851

A disfunção endotelial está associada ao desenvolvimento e às complicações da aterosclerose e pode ser um marcador do risco cardiovascular. Em situação fisiológica, ocorre equilíbrio entre a erosão da monocamada de células endoteliais e a capacidade de reposição dessas células para a manutenção da homeostase vascular; porém, quando a perda do endotélio, quer por erosão quer por apoptose, superar a capacidade de reposição celular ou se as células endoteliais não preservarem suas propriedades características, ocorre disfunção endotelial. Biomarcadores de função endotelial compreendem características das células endoteliais que possam ser mensuradas. Entre os novos biomarcadores da função endotelial, um grupo de marcadores do *turnover* dessas células tem sido proposto: células progenitoras endoteliais, células endoteliais circulantes e micropartículas de diferentes populações celulares. Por serem mediadores do balanço homeostático endotelial, células progenitoras endoteliais, células endoteliais circulantes e micropartículas oferecem um meio não-invasivo para estimar a competência vascular. Níveis de células progenitoras endoteliais podem aumentar em eventos agudos, como no infarto do miocárdio ou quando existe dano vascular. Porém, fatores de risco cardiovascular reduzem o número de células progenitoras endoteliais. Micropartículas são pequenos fragmentos liberados pelas células (endoteliais, plaquetárias, etc.) após sua ativação ou apoptose, presentes tanto em indivíduos saudáveis quanto naqueles com doenças cardiovasculares. Plaquetas são as células que liberam maiores quantidades de micropartículas no sangue, embora outras populações celulares também originem micropartículas. Níveis elevados de micropartículas endoteliais têm sido encontrados na síndrome coronária aguda, na doença arterial periférica e em indivíduos expostos a fatores de risco cardiovascular. O cálculo da razão micropartículas endoteliais/células

## CIRCULATING ENDOTHELIAL CELLS, ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS AND MICROPARTICLES

Endothelial dysfunction is associated with the development of atherosclerosis complications and may be a marker of cardiovascular risk. In physiological conditions there is a balance between the erosion of the endothelial cell monolayer and the ability of the regenerated endothelium to maintain vascular homeostasis; however, when there is loss of endothelial cells, due to erosion or to apoptosis, surpassing the capacity of endothelial regrowth, or if these cells do not preserve their protective characteristics, the endothelium becomes dysfunctional. Endothelial function biomarkers comprise measurable characteristics of endothelial cells. Among new biomarkers of endothelial function, a group of markers of the turnover of these cells has been proposed: endothelial progenitor cells, circulating endothelial cells, and microparticles of different cell populations. As mediators of endothelial homeostasis, endothelial progenitor cells, circulating endothelial cells and microparticles are non-invasive means to estimate vascular competence. Endothelial progenitor cell levels may increase in acute events, such as in acute myocardial infarction or in vascular injury. However, cardiovascular risk factors reduce the number of endothelial progenitor cells. Microparticles are small fragments released by activated or apoptotic cells (endothelial cells, platelets, etc.) found in healthy individuals and among those with cardiovascular diseases. Platelets are the cells that release the greatest amount of microparticles in the blood, although other cell populations also produce microparticles. Higher levels of endothelial microparticles have been found in acute coronary syndrome, peripheral arterial disease and in patients with cardiovascular risk factors. The endothelial microparticles/endothelial progenitor cells ratio has been proposed as an index to evaluate the balance bet-

---

<sup>1</sup> Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)/Escola Paulista de Medicina (EPM) – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Carolina Nunes França – Setor de Lípidos, Aterosclerose e Biologia Vascular – Disciplina de Cardiologia –  
Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)/Escola Paulista de Medicina (EPM) – Rua Pedro de Toledo, 276 –  
Vila Clementino – São Paulo, SP – CEP 04039-030

---

progenitoras endoteliais tem sido proposto como um possível índice refletindo o desequilíbrio entre dano endotelial e capacidade de reparo. Esse índice poderá permitir uma avaliação prospectiva da competência vascular e das influências da terapêutica, especialmente com estatinas, na restauração da disfunção endotelial, e também parece uma justificativa plausível para a redução das taxas de desfechos cardiovasculares observadas nos ensaios clínicos. No entanto, é necessário melhor entendimento dos processos de lesão e reparo endoteliais para transpor essas informações para a prática clínica.

**Descritores:** Células endoteliais. Endotélio/anormalidades. Aterosclerose/complicações. Medula óssea. Marcadores biológicos.

ween endothelial injury and repair capacity. This index may enable a prospective assessment of vascular competence and the effect of therapies, mainly with statins, on endothelial dysfunction amelioration, and it is also a feasible explanation for the cardiovascular risk reduction observed in clinical trials. However, a better understanding of endothelial injury/repair processes is required to translate this information into clinical practice.

**Descriptors:** Endothelial cells. Endothelium/abnormalities. Atherosclerosis/complications. Bone marrow. Biological markers.

O endotélio vascular é considerado importante órgão autócrino/parácrino, que regula a contratilidade da parede vascular e a composição celular. Sabe-se que a disfunção endotelial é um importante fator associado à aterosclerose e às síndromes coronárias agudas. Consequentemente, numerosos estudos têm avaliado o papel dos biomarcadores circulantes, que são definidos por estabelecerem moléculas solúveis que demonstrem alterações das principais funções endoteliais, tais como inflamação, homeostase e permeabilidade.<sup>1</sup>

Nesse contexto, biomarcadores são indicadores do grau de dano vascular e devem possuir alta sensibilidade, reprodutibilidade e especificidade, além de indicar o risco cardiovascular independente de fatores de risco convencionais. Muitos deles têm sido propostos para estratificar risco em pacientes com doença arterial coronária e doença arterial periférica.<sup>2</sup>

A integridade tanto estrutural como funcional do endotélio é essencial para a manutenção da homeostase vascular. Estrategicamente localizado entre o sangue e os tecidos, o endotélio vascular consiste de uma população altamente dinâmica de células endoteliais que respondem a vários estímulos fisiopatológicos ou agonistas, tais como citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento, agentes infecciosos, lipoproteínas e estresse oxidativo. Esse compartimento de origem endotelial tem levado ao delineamento de um grupo de marcadores celulares, correspondendo às células endoteliais circulantes e micropartículas liberadas pelos vasos danificados, além das células progenitoras endoteliais, envolvidas no reparo vascular.<sup>1</sup>

A regeneração do endotélio danificado e a formação de novos vasos foram atribuídas, inicialmente, à proliferação de células endoteliais maduras. Porém, tais células são terminalmente diferenciadas, com baixo potencial proliferativo, e sua capacidade para reparar o endotélio é limitada. A descoberta de células progenitoras endoteliais por Asahara et al.<sup>3</sup> trouxe um novo conceito para regeneração endotelial. Esses auto-

res isolaram células mononucleares do sangue periférico usando esferas magnéticas conjugadas com anticorpo anti-CD34, e observaram que essas células migravam da medula óssea para áreas de isquemia, podendo ser diferenciadas *ex vivo* para um fenótipo endotelial. Anteriormente à descoberta de células progenitoras endoteliais, acreditava-se que a diferenciação de células mesodermiais em angioblastos e a subsequente diferenciação endotelial (vasculogênese) ocorresse exclusivamente no período embrionário.<sup>4</sup>

Por serem mediadores do balanço homeostático endotelial, células endoteliais circulantes, micropartículas e células progenitoras endoteliais oferecem um meio não-invasivo para estimar a competência vascular. Mobilização de células progenitoras endoteliais funcionalmente competentes indica a existência de um mecanismo compensatório de reparo endógeno que pode contribuir eficientemente para a restauração da integridade endotelial. Níveis aumentados de micropartículas endoteliais e/ou células endoteliais circulantes associados com reduzida ou prejudicada atividade de células progenitoras endoteliais contribuem para o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose. Portanto, o índice vascular combinando medidas de células progenitoras endoteliais e marcadores de dano pode indicar o risco vascular por mensurar os processos patológicos envolvidos na disfunção endotelial. Além disso, o cálculo da razão micropartículas endoteliais/células progenitoras endoteliais tem sido proposto como um possível índice refletindo o desequilíbrio entre dano endotelial e capacidade de reparo.<sup>1</sup>

## CÉLULAS ENDOTELIAIS CIRCULANTES E PROGENITORAS ENDOTELIAIS

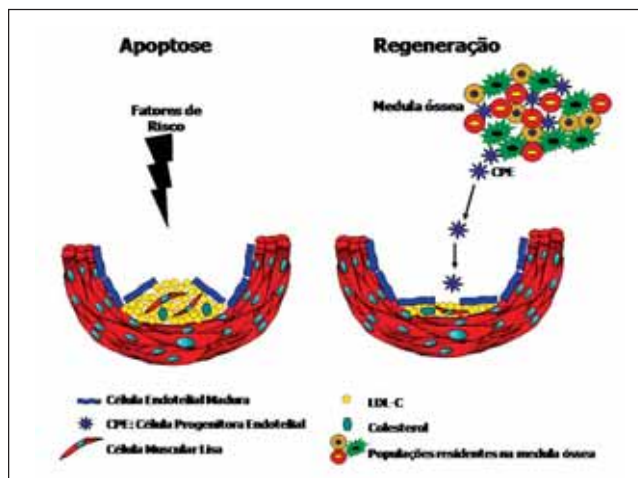
A medula óssea é a principal fonte de células progenitoras endoteliais no adulto. A mobilização prejudicada dessas células para a corrente sanguínea está relacionada com doen-

ças cardiovasculares, e indivíduos com reduzido número de células progenitoras endoteliais circulantes possuem maior risco para desenvolver doença arterial coronária.<sup>5</sup> O recrutamento pode ser estimulado por citocinas pró-angiogênicas, tais como *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e *stromal cell-derived factor-1* (SDF1), produzidas por áreas hipóxicas ou em resposta a dano vascular.<sup>6</sup>

Em decorrência da extrema escassez no sangue periférico, um importante passo na identificação de células progenitoras endoteliais e células endoteliais circulantes tem sido o desenvolvimento de técnicas sensíveis para a detecção de eventos raros, tendo como base imunodetecção através de anticorpos conjugados com proteínas fluorescentes.<sup>1</sup> Células progenitoras endoteliais expressam diferentes marcadores de superfície, dependendo do estado de diferenciação. Quando imaturas, expressam marcadores de células hematopoiéticas, tais como CD133, CD34 e KDR<sup>7,8</sup>, e marcadores de monócitos/macrófagos, como CD11b e CD14.<sup>9</sup> Quando maduras, o CD133 deixa de ser expresso e passa a ser expresso o CD31, além de outros marcadores típicos de células endoteliais, como o fator de Von Willebrand (vWF), VE-caderina, Tie-2, CD146 e E-selectina.<sup>8</sup>

O uso de células progenitoras endoteliais como ferramenta para avaliar angiogênese/vasculogênese terapêutica representa um novo alvo no tratamento de pacientes com doenças cardiovasculares. Depleção de células progenitoras endoteliais circulantes contribui para a disfunção endotelial, como um evento inicial no processo de aterogênese, e com comprometimento na formação de novos vasos, como um evento tardio, levando a manifestações clínicas da aterosclerose e progressão do dano cardiovascular (Figura 1).<sup>9</sup> A contagem de células progenitoras endoteliais revela-se como uma nova classe de biomarcadores cardiovasculares, pois células progenitoras endoteliais são fundamentais não só para manter a integridade endotelial e a homeostase vascular, como também sua quantificação no sangue periférico é um forte indicador de risco e um reflexo da capacidade regenerativa e da extensão da aterosclerose.<sup>10</sup>

A introdução exógena de progenitoras que participem da reendotelização poderia auxiliar na revascularização do endotélio lesionado. Uma opção seria a expansão *ex vivo* de células progenitoras endoteliais, que, após proliferarem *in vitro*, seriam injetadas intravenosamente ou diretamente no músculo cardíaco, participando, assim, da regeneração vascular e do remodelamento cardíaco. Porém, a introdução dessas células poderia ter efeitos adversos a longo prazo, em situações fisiopatológicas, tais como no desenvolvimento de tumores e na retinopatia diabética, sendo necessários muitos estudos buscando técnicas de isolamento que forneçam populações puras de células, evitando complicações futuras.<sup>8</sup>



**Figura 1.** Redução da placa aterosclerótica após o recrutamento de células progenitoras endoteliais derivadas da medula óssea.<sup>9</sup> LDL-C = colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

Embora seja uma população celular extremamente rara no sangue periférico de indivíduos saudáveis, a quantidade de células progenitoras endoteliais pode aumentar em eventos agudos, como no infarto do miocárdio<sup>6</sup> ou quando existe dano vascular. A mobilização dessas células pode ser estimulada por fatores tais como treinamento físico regular, e por substâncias farmacológicas como estrógeno, citocinas e eritropoietina.<sup>10</sup> Os inibidores de HMG-CoA redutase ou estatinas aumentam o número de células progenitoras endoteliais circulantes por estimular o recrutamento a partir da medula óssea, modulando a expressão de moléculas de adesão na superfície de células progenitoras endoteliais.<sup>9</sup>

No entanto, fatores de risco cardiovascular como diabetes, idade, tabagismo e uremia afetam negativamente o número de células progenitoras endoteliais, sugerindo que ocorra: 1) exaustão do *pool* de células progenitoras na medula óssea; 2) redução da mobilização envolvendo menor biodisponibilidade do óxido nítrico; 3) prejuízo do *homing*, causado pela diminuição da síntese de agentes quimiotáticos ou distúrbio da via de sinalização mediada pelo receptor de insulina; e 4) aumento da apoptose e/ou diferenciação desregulada.<sup>1</sup>

Vários trabalhos sugerem a importância das células progenitoras endoteliais como indicadoras da doença cardiovascular. Vasa et al.<sup>11</sup> relataram que o número e a atividade migratória de células progenitoras endoteliais circulantes diminuem em pacientes com doença arterial coronária estável, comparados com indivíduos saudáveis. O reduzido número de células progenitoras endoteliais e o prejuízo na migração correlacionaram-se inversamente com o número de fatores de risco coronários em pacientes com doença arterial coroná-

ria.<sup>11</sup> Hill et al.<sup>12</sup> investigaram a relação entre células progenitoras endoteliais e risco cardiovascular, e observaram que indivíduos de alto risco possuíam menor número de células progenitoras endoteliais, e que estas se tornavam senescentes mais rapidamente.<sup>12</sup>

Werner et al.<sup>5</sup> demonstraram que a razão de eventos cardiovasculares em um ano aumentou paralelamente à diminuição dos níveis de células progenitoras endoteliais em pacientes com doença arterial coronária evidenciada angiograficamente. Outros trabalhos sugerem que reduzidos níveis de células progenitoras endoteliais predizem progressão do dano aterosclerótico tanto em indivíduos saudáveis como em coronários.<sup>10</sup>

A quantificação de células progenitoras endoteliais reflete não só o risco cardiovascular e prediz futuros eventos, como também indica a gravidade da doença. Indivíduos com aterosclerose subclínica, definida como aumento do espessamento médio-intimal, possuem reduzido *pool* de células progenitoras endoteliais comparados a indivíduos sem sinais de aterosclerose, independentemente dos fatores de risco e dos níveis de proteína C-reativa. Além disso, a disfunção erétil, que é uma manifestação de disfunção vascular, está por si só associada a redução de células progenitoras endoteliais.<sup>10</sup>

O número de células progenitoras endoteliais circulantes reflete o mecanismo para manutenção da integridade endotelial, e a mensuração dessas células poderia ajudar a identificar pacientes com risco cardiovascular aumentado. A contagem de células progenitoras endoteliais foi melhor preditora de vasodilatação dependente do endotélio que os fatores de risco convencionais, e indivíduos com baixos níveis de células progenitoras endoteliais tiveram reduzida vasodilatação mediada pelo fluxo, independentemente do escore de risco de Framingham.<sup>11</sup> Outros estudos demonstraram que ocorre declínio de progenitoras com a idade avançada<sup>12</sup>, sugerindo uma explicação adicional à morbidade e à mortalidade cardiovasculares associadas com a idade.<sup>10</sup> No diabetes melito tipos 1 e 2, ocorrem profunda redução e disfunção de células progenitoras endoteliais. A resistência à insulina leva ao comprometimento da sinalização celular na via PI3K/Akt e dificulta a translocação do transportador GLUT-4 para a membrana celular, diminuindo a captação de glicose e, conseqüentemente, acarretando aumento da glicemia. A hiperglicemia impede a diferenciação de células progenitoras endoteliais e compromete sua habilidade de se integrar às estruturas vasculares, além de induzir apoptose, por aumento da geração de espécies reativas de oxigênio. Outros estudos observaram que a proliferação de células progenitoras endoteliais diminuiu quase à metade em pacientes com diabetes tipo 2 comparativamente aos indivíduos controle, e foi inversamente associada ao nível de hemoglobina glicada.<sup>10</sup>

O sedentarismo tem sido associado ao aumento do risco de doenças cardiovasculares. Estudos têm demonstrado elevado número de células progenitoras endoteliais em indivíduos que mantêm atividade física regular superior a 30 minutos diários e também em pacientes com doença arterial coronária submetidos a um programa de reabilitação.<sup>13</sup>

O cigarro é um potente indutor de disfunção endotelial e aterosclerose. O fumo causa exaustão de células progenitoras endoteliais circulantes e sua interrupção rapidamente favorece a restauração dessas células. Células progenitoras endoteliais isoladas de indivíduos fumantes demonstraram prejuízos funcionais à formação de neovasos (proliferação, diferenciação, adesão, migração e tubulização) comparativamente aos não-fumantes.<sup>10</sup>

A insuficiência renal é reconhecida como fator de risco cardiovascular associado ao aumento da incidência de aterosclerose. Alguns estudos têm demonstrado diminuído número de células progenitoras endoteliais e capacidade funcional reduzida em pacientes com insuficiência renal crônica, mas sem evidência clínica de doença arterial coronária.<sup>13</sup>

A hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona também está relacionada a alterações da biologia de células progenitoras endoteliais. Estudos com modelos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que a angiotensina II modula células progenitoras endoteliais negativamente através da indução de estresse oxidativo, efeito que foi prevenido pelo bloqueio do receptor de angiotensina II. Isso sugere que a disfunção endotelial vista em indivíduos hipertensos pode ser atribuída, pelo menos parcialmente, à exaustão do *pool* de células progenitoras endoteliais.<sup>10</sup>

A proteína C-reativa é um biomarcador sistêmico sensível de inflamação e dano tecidual, e sua alta concentração é associada a maior risco de futuros eventos cardiovasculares, dentre eles infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, morte súbita e doença arterial periférica. Além disso, a proteína C-reativa é capaz de exercer vários efeitos deletérios na sobrevivência e diferenciação de células progenitoras endoteliais e retardar a angiogênese *in vitro*, pela redução da expressão de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) pelas células endoteliais e conseqüente diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico, que é um potente vasodilator.<sup>13</sup> Por outro lado, um estudo encontrou correlação positiva entre proteína C-reativa e número de células progenitoras endoteliais em indivíduos com angina (estável e instável), sugerindo que um estado inflamatório sistêmico nesses pacientes poderia facilitar a mobilização dessas células.<sup>14</sup>

Alguns estudos observaram que células endoteliais senescentes estão presentes no sítio de valvas aórticas em degeneração, e o número e a capacidade migratória de células

progenitoras endoteliais estão reduzidos em indivíduos com estenose da válvula aórtica quando comparados com indivíduos sem estenose.<sup>15</sup> Reduzido número e adesão prejudicada de células progenitoras endoteliais foram encontrados em indivíduos com reestenose intrastent.<sup>16</sup>

Alguns trabalhos avaliaram o impacto da terapia com células progenitoras endoteliais na mortalidade cardiovascular, na expectativa de vida e na sobrevivência em indivíduos com aterosclerose, comparando essa estratégia com o controle dos fatores de risco convencionais. Nesse modelo, a terapia com células progenitoras endoteliais foi aplicada em pacientes com 30 anos de idade, considerando um retardo de 10 anos no desenvolvimento da aterosclerose. Homens que receberam a terapia com células progenitoras endoteliais tiveram menor chance de mortalidade cardiovascular comparativamente a indivíduos submetidos ao tratamento tradicional. Não se sabe ainda se haverá vantagens dessa técnica comparada à mobilização de células progenitoras endoteliais, estimulando-se o recrutamento dessas células por citocinas, hormônios e fatores de crescimento.<sup>13</sup>

Células endoteliais circulantes são células maduras liberadas da parede vascular em resposta a lesão. Há dois critérios funcionais para distinguir entre células progenitoras endoteliais e células endoteliais circulantes. *In vitro*, células progenitoras endoteliais possuem a capacidade de formar colônias aderentes que proliferam e se diferenciam em células endoteliais, como avaliado pela expressão de antígenos endoteliais (KDR, UEA-1, vWF, CD146 e CD144). *In vivo*, tais células contribuem com a neoangiogênese em sítios isquêmicos, desenvolvimento de tumores ou reparo vascular após dano da parede vascular. Ao contrário das células progenitoras endoteliais, células endoteliais circulantes não expressam a proteína de superfície CD133 e não originam colônias de células com alto potencial proliferativo. A primeira proteína utilizada na identificação de células endoteliais circulantes foi o CD146, que permitiu a caracterização imunológica dessas células no sangue periférico de pacientes submetidos a angioplastia coronária.<sup>1</sup>

Assim como células progenitoras endoteliais, vários trabalhos têm sugerido que níveis elevados de células endoteliais circulantes são encontrados em danos cardiovasculares, tais como na síndrome coronária aguda, no acidente vascular cerebral e na maioria dos fatores de risco associados, como diabetes, hipertensão, insuficiência renal crônica e outras situações patológicas associadas às complicações ateroscleróticas, incluindo vasculite inflamatória, transplante e lúpus.<sup>1</sup>

As células endoteliais circulantes podem ser ativadas por vários estímulos, tais como citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento, agentes infecciosos, lipoproteínas ou es-

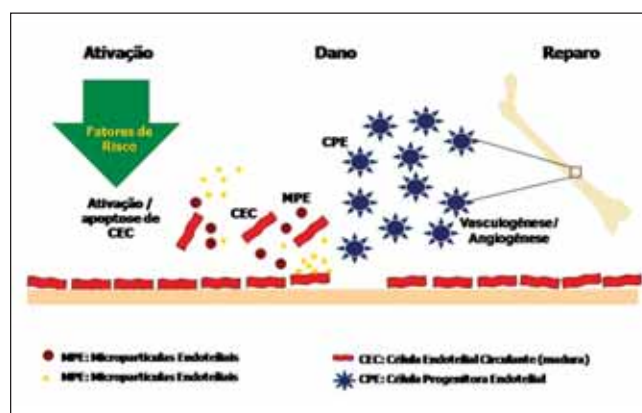
tesse oxidativo, levando à morte por perda de adesão (denominada *anoikis*). Perda irreversível da integridade da monocamada endotelial leva à apoptose ou à necrose celular. Até o momento, não há informação considerando o fenótipo dessas células em diferentes danos. Células endoteliais circulantes são de grande interesse como biomarcadores por predizer a presença e a gravidade do dano vascular e por serem liberadas da íntima após algum processo patológico.<sup>17</sup>

Visto que a lesão de células endoteliais é uma etapa crucial na aterogênese, a mensuração da apoptose celular pode ser utilizada como indicador do grau de lesão endotelial. A morte programada dessas células é associada a mudanças conformacionais da membrana plasmática e condensação do núcleo, seguida por fragmentação do DNA e liberação de pequenas estruturas chamadas micropartículas (Figura 2).<sup>13</sup>

## MICROPARTÍCULAS

Micropartículas são pequenos fragmentos liberados pelas células após ativação ou apoptose e por células que perdem adesão em vasos danificados, como consequência da resposta deletéria afetando a parede vascular. Por muito tempo as micropartículas foram consideradas partículas inertes resultantes de destruição celular ou marcadores de morte celular, porém atualmente são consideradas um novo biomarcador por influenciarem a função endotelial, estando envolvidas na patogênese da inflamação.<sup>1</sup>

Micropartículas medem entre 0,1 µm e 1 µm e expressam, principalmente, fosfatidilserina e proteínas de superfície das células que as originam. A fosfatidilserina é um aminofosfolípido que se localiza na região interna da membrana das células em repouso; após apoptose e aumento do Ca<sup>++</sup> intracelular



**Figura 2.** Diagrama representando o recrutamento de células progenitoras endoteliais após erosão da monocamada e liberação de micropartículas.<sup>13</sup>



por ativação as células expõem a fosfatidilserina na membrana, responsável por potente atividade pró-coagulante.<sup>18</sup>

Micropartículas estão presentes tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes com várias doenças, tendo sido identificadas como vetores de troca intracelular de informação biológica, tais como modificações endoteliais, angiogênese ou diferenciação, além de transferir receptores e organelas e distribuir proteínas e mRNA. Estímulos inflamatórios incluem citocinas como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 (IL-1 $\beta$ ), dentre outros. Nas desordens cardiovasculares, dois distintos *pools* de micropartículas são definidos: 1) micropartículas circulantes liberadas por células sanguíneas periféricas e vasculares; e 2) micropartículas liberadas por células apoptóticas após ruptura da placa aterosclerótica.<sup>19</sup>

Estudos recentes demonstraram que micropartículas são capazes de atuar tanto em células endoteliais como em células musculares lisas, regulando, conseqüentemente, a atividade vasomotora e também a angiogênese. A resposta endotelial pode ser imediata (liberação de vários fatores) ou tardia (controle da expressão gênica envolvida na regulação estrutural e funcional da parede vascular). Micropartículas participam da regulação do tônus vascular pela diminuição da produção de óxido nítrico, antiplaquetário e principal fator responsável pela sobrevivência das células endoteliais.<sup>20</sup>

Micropartículas de várias origens celulares podem iniciar uma resposta adversa pelas células endoteliais, incluindo amplificação pró-inflamatória e pró-trombótica. Na aterotrombose, micropartículas estão envolvidas: 1) na liberação de citocinas e expressão de citoadesinas pelo endotélio e leucócitos; 2) na deposição e infiltração de monócitos na placa; 3) na proliferação de células musculares lisas; 4) na proteólise; 5) na formação de neovasos; 6) no aumento do estresse oxidativo; e 7) na trombogenicidade da placa. Por outro lado, micropartículas refletem equilíbrio entre estímulo celular, proliferação e morte, e atuam como sinalizadores para a homeostase celular.<sup>19</sup>

Estudos demonstraram que, no diabetes tipo 1, o potencial pró-coagulante de micropartículas foi elevado e correlacionado com o grau de controle glicêmico. Porém, embora os níveis de micropartículas estivessem aumentados no diabetes tipo 2, não houve aumento do potencial pró-coagulante. Além disso, níveis de micropartículas originadas de plaquetas e monócitos correlacionaram-se com complicações diabéticas e com a extensão da retinopatia diabética.<sup>1</sup>

Os efeitos das micropartículas nas alterações do endotélio têm sido documentados em alguns trabalhos. A primeira demonstração de que micropartículas podem afetar o fenótipo endotelial vem de estudos investigando o efeito de micropartículas originadas de plaquetas em cultura de células en-

doteliais. Além disso, micropartículas fornecem substratos aminofosfolipídicos para fosfolipase A<sub>2</sub>, promovendo a formação de ácido lisofosfatídico, um potente mediador pró-inflamatório e agonista da ativação de plaquetas.<sup>19</sup>

Plaquetas são as células que liberam maiores quantidades de micropartículas no sangue, embora linfócitos, monócitos, células endoteliais e outras populações celulares também originem micropartículas. As micropartículas plaquetárias podem expressar uma atividade pró-coagulante 50 a 100 vezes maior que plaquetas ativadas, e retêm componentes de membrana dessas células tais como glicoproteínas Ib, glicoproteínas IIb/IIIa e P-selectina, além de participar da inflamação vascular por facilitar a interação entre leucócitos e células endoteliais.<sup>21</sup> Vários trabalhos têm demonstrado a relação entre micropartículas plaquetárias e proteínas do sistema complemento<sup>22</sup> e também na liberação de citocinas inflamatórias por células endoteliais e monócitos.<sup>23</sup>

As micropartículas plaquetárias exibem atividade pró-angiogênica por estarem envolvidas com proliferação, sobrevivência, migração e formação de capilares pelas células endoteliais, por meio da ativação das vias de sinalização da PI3-cinase e *extracellular signal-regulated kinase* (ERK).<sup>24</sup> Além disso, micropartículas plaquetárias *in vitro* promovem o brotamento de anéis aórticos através dessas duas vias de sinalização e estimulam a neovascularização pós-isquemia, sugerindo um papel dessas micropartículas na formação de vasos sanguíneos.<sup>25</sup>

Alguns estudos avaliaram marcadores de ativação em dois grupos de pacientes submetidos a angiografia coronária por suspeita de síndrome coronária aguda: aqueles com infarto recente e outros com angina instável, e um grupo controle. Níveis de micropartículas plaquetárias foram significativamente maiores em pacientes com síndrome coronária aguda que no grupo controle. Vários aspectos da função plaquetária foram examinados em pacientes com infarto sofrendo intervenção coronária percutânea direta. Os autores concluíram que a ativação plaquetária é aumentada logo após a intervenção coronária percutânea, como demonstrado pelo elevado consumo de plaquetas e formação de micropartículas. Outros trabalhos trazem evidências de que micropartículas plaquetárias participam da aterosclerose e da reestenose e de que micropartículas plaquetárias se ligam à matriz subendotelial *in vivo* e *in vitro* e podem atuar como substrato para adesão de plaquetas.<sup>26</sup>

Boulanger et al.<sup>27</sup> descreveram que micropartículas de pacientes com infarto agudo do miocárdio diminuíram o relaxamento dependente do endotélio em artérias isoladas. Porém, micropartículas isoladas do sangue venoso de pacientes com dor torácica não-isquêmica não demonstraram o

mesmo efeito. Esse foi o primeiro trabalho a demonstrar o efeito direto das micropartículas na função vascular. Por outro lado, micropartículas podem ter efeitos benéficos no endotélio. A transferência de ácido araquidônico para células endoteliais por micropartículas plaquetárias induz a expressão da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e a consequente formação de prostaciclina, que induz vasodilatação e diminui a reatividade plaquetária.<sup>27</sup>

A primeira descrição de micropartículas endoteliais foi feita em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentando complicações trombóticas. Elas foram definidas como pequenas estruturas vesiculares com diâmetro heterogêneo, resultado do remodelamento de fosfolípidos de membrana, expressão de fosfatidilserina e antígenos presentes em células endoteliais. Micropartículas endoteliais pró-coagulantes têm sido encontradas em placas ateroscleróticas e na circulação de pacientes com síndrome coronária aguda.<sup>1</sup>

Os mecanismos que controlam a formação de micropartículas endoteliais são pouco conhecidos. Recente estudo baseado em análise genética identificou uma via de vesiculação endotelial induzida por trombina, envolvendo a proteína quinase ROCK-2. Evidências *in vivo* de que micropartículas endoteliais são representativas de disfunção endotelial partem de dados demonstrando que essas micropartículas são correlacionadas com a gravidade da disfunção endotelial determinada durante angiografia ou dilatação mediada pelo fluxo em pacientes com doença renal em estágio avançado e doença arterial coronária. Micropartículas endoteliais podem não somente ser resultado de disfunção endotelial, como também podem ser deletérias por induzir ou agravar disfunção vascular preexistente, como mostrado pela habilidade em diminuir a liberação de óxido nítrico de células endoteliais vasculares.<sup>1</sup>

Há poucos estudos descrevendo o efeito das estatinas na liberação de micropartículas endoteliais. Tramontano et al.<sup>28</sup> sugeriram que a fluvastatina preveniu a liberação de micropartículas endoteliais de células endoteliais da artéria coronária humana (HAECs) ativadas por TNF- $\alpha$  *in vitro*. Outros trabalhos demonstraram relação direta entre disfunção endotelial, medida pelos níveis plasmáticos de micropartículas endoteliais, e alterações pós-prandiais nos triglicérides em indivíduos saudáveis após refeição rica em lipídeos. Não foi encontrada nenhuma mudança nos níveis de micropartículas endoteliais ou de lipídeos após uma refeição isocalórica, sugerindo ligação entre hiperlipidemia pós-prandial e lesões na parede dos vasos sanguíneos.<sup>1</sup>

Níveis elevados de micropartículas endoteliais têm sido encontrados na síndrome coronária aguda, na doença arterial periférica e em indivíduos expostos a fatores de risco cardiovascular. A exposição a esses fatores de risco contribui para

a fragmentação de células endoteliais em micropartículas; assim, a liberação de micropartículas pode ser considerada um marcador de incompetência de células progenitoras endoteliais.<sup>29</sup>

Vários estudos têm demonstrado que a síndrome coronária aguda resulta na mobilização de células progenitoras endoteliais, bem como no aumento da liberação de micropartículas endoteliais representando dano e apoptose de células endoteliais maduras. Schwartzberg et al.<sup>30</sup> encontraram aumento de células progenitoras apoptóticas CD34+ em pacientes com síndrome coronária aguda comparativamente a indivíduos saudáveis. Além disso, a porcentagem de células apoptóticas circulantes foi correlacionada com o número de vasos coronários com estreitamento aterosclerótico evidenciado por angiografia coronária.<sup>30</sup> Em pacientes com doença arterial coronária, o número de micropartículas endoteliais circulantes está positivamente associado com a gravidade da disfunção endotelial, sugerindo forte relação entre vasodilatação dependente do endotélio e apoptose de células endoteliais.<sup>13</sup>

Em conclusão, a pesquisa por novos fatores de risco tem contribuído para o interesse em biomarcadores circulantes que possam estar relacionados com a doença cardiovascular. Porém, é importante estabelecer distinção entre indicadores úteis apenas para o entendimento da lesão vascular e aqueles que realmente possam ser utilizados na prática clínica. Ainda são necessários muitos estudos buscando a padronização de técnicas mais sensíveis para obtenção, identificação e quantificação de células endoteliais circulantes, células progenitoras endoteliais e micropartículas, para que possam futuramente ser utilizadas como biomarcadores na prática clínica. Além disso, um melhor conhecimento do dano endotelial e processos de reparo são esperados para definir precisamente a relação entre células endoteliais circulantes, células progenitoras endoteliais e micropartículas nas situações fisiológicas e patológicas.

## CONFLITO DE INTERESSES

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca é palestrante da AstraZeneca, Pfizer e MSD. Maria Cristina de Oliveira Izar é palestrante da AstraZeneca. Os demais autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Sabatier F, Camoin-Jau L, Anfosso F, Sampol J, Dignat-George F. Circulating endothelial cells, microparticles and progenitors: key players towards the definition of vascular competence. *J Cell Mol Med*. 2009;13(3):454-71.
2. Thomas JC, Vohra RS, Beer S, Bhatti K, Ponnambalam S, Homer-Vanniasinkam S. Biomarkers in peripheral arterial disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2009;19(5):147-51.

3. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275(5302):964-7.
4. Carmeliet P, Moons L, Stassen JM, De Mol M, Bouche A, van den Oord JJ, et al. Vascular wound healing and neointima formation induced by perivascular electric injury in mice. *Am J Pathol*. 1997;150(2):761-76.
5. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005;353(10):999-1007.
6. Wojakowski W, Tendera M. Mobilization of bone-marrow derived progenitor cells in acute coronary syndromes. *Folia Histochem Cytobiol*. 2005;43(4):229-32.
7. Lambiase PD, Edwards RJ, Anthopoulos P, Rahman S, Meng YG, Buchnall CA, et al. Circulating humoral factors and endothelial progenitor cells in patients with differing coronary collateral support. *Circulation*. 2004;109(24):2986-92.
8. Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med*. 2003;9(6):702-12.
9. Liew A, Barry F, O'Brien T. Endothelial progenitor cells: diagnostic and therapeutic considerations. *Bioessays*. 2006;28(3):261-70.
10. Fadini GP, Agostini C, Sartore S, Avogaro A. Endothelial progenitor cells in the natural history of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2007;194(1):46-54.
11. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res*. 2001;89(1):E1-7.
12. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003;348(7):593-600.
13. Werner N, Nickenig G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(2):257-66.
14. George J, Goldstein E, Abashidze S, Deutsch V, Shmilovich H, Finkelstein A. Circulating endothelial progenitor cells in patients with unstable angina: association with systemic inflammation. *Eur Heart J*. 2004;25(12):1003-8.
15. Matsumoto Y, Adams V, Walther C, Kleinecke C, Brugger P, Linke A. Reduced number and function of endothelial progenitor cells in patients with aortic valve stenosis: a novel concept for valvular endothelial cell repair. *Eur Heart J*. 2009;30(3):346-55.
16. Hristov M, Weber C. Endothelial progenitor cells: characterization, pathophysiology, and possible clinical relevance. *J Cell Mol Med*. 2004;8(4):498-508.
17. Erdbruegger U, Haubitz M, Woywodt A. Circulating endothelial cells: A novel marker of endothelial damage. *Clin Chim Acta*. 2006;373(1-2):17-26.
18. Faure V, Dou L, Sabatier F, Cerini C, Sampol J, Berland Y, et al. Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):566-73.
19. Morel O, Toti F, Morel N, Freyssinet JM. Microparticles in endothelial cells and vascular homeostasis: are they really noxious? *Haematologica*. 2009;94(3):313-7.
20. Meziani F, Tesse A, Andriantsitohaina R. Microparticles are vectors of paradoxical information in vascular cells including the endothelium: role in health and diseases. *Pharm Rep*. 2008;60(1):75-84.
21. Martínez, MC, Tesse A, Zobairi F, Andriantsitohaina R. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(3):H1004-9.
22. Markiewski MM, Lambris JD. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *Am J Pathol*. 2007;171(3):715-27.
23. Mesri M, Altieri DC. Leukocyte microparticles stimulate endothelial cell cytokine release and tissue factor induction in a JNK1 signaling pathway. *J Biol Chem*. 1999;274(33):23111-8.
24. Kim HK, Song KS, Chung JH, Lee KR, Lee SN. Platelet microparticles induce angiogenesis in vitro. *Br J Haematol*. 2004;124(3):376-84.
25. Brill A, Dasheysky O, Rivo J, Gozal Y, Varon D. Platelet-derived microparticles induce angiogenesis and stimulate post-ischemic revascularization. *Cardiovasc Res*. 2005;67(1):30-8.
26. Nomura S, Ozaki Y, Ikeda Y. Function and role of microparticles in various clinical settings. *Thromb Res*. 2008;123(1):8-23.
27. Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, Henry P, Mathieu E, Tedgui A. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation*. 2001;104(22):2649-52.
28. Tramontano AF, O'Leary J, Black AD, Muniyappa R, Cutaia MV, El-Sherif N. Statin decrease endothelial microparticles release from human coronary artery endothelial cells: implication for the Rho-kinase pathway. *Biochem Biophys Res Com*. 2004;320(1):34-8.
29. Pirro M, Schillaci G, Bagaglia F, Menecali C, Paltriccia R, Mannarino MR, et al. Microparticles derived from endothelial progenitor cells in patients at different cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):757-67.
30. Schwartzberg S, Deutsch V, Maysel-Auslender S, Kissil S, Keren G, George J. Circulating apoptotic progenitor cells: a novel biomarker in patients with acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(5):e27-31.



# I Simpósio Internacional de Cardiologia

hospital  
totalCor

Cleveland Clinic

Não é só dentro do corpo  
que o coração é o centro  
das atenções.

## Programação

8h - 8h15 **Abertura/APRESENTAÇÃO:** Valter Furlan  
Institucional TotalCor - Cleveland Clinic

8h15 - 8h45 **Miniconferência/MODERAÇÃO:** Marcos Valério Resende  
Estado da Arte no Diagnóstico por Imagem em Cardiologia  
**APRESENTAÇÃO:** James Thomas

8h45 - 9h45 **Hot Topics 1/MODERAÇÃO:** Otávio Gebara e Luciana Baptista  
• Aterosclerose: É Possível sua Regressão?/**APRESENTAÇÃO:** Carlos Serrano  
• Terapia do HDL: É o Próximo Passo no Tratamento da Aterosclerose?/**APRESENTAÇÃO:** Raul Dias dos Santos  
• Tomografia com Múltiplos Detectores no Diagnóstico da DAC: Atingimos a Maturidade?/**APRESENTAÇÃO:** Carlos Eduardo Rochitte

9h45 - 10h **Discussão**

10h - 10h30 **Miniconferência/MODERAÇÃO:** Noedir Stolf  
Novos Horizontes na Cirurgia Cardíaca (Cirurgia Robótica, Cirurgia Minimamente Invasiva nas Doenças Valvares, Alternativas ao Transplante na ICC, Cirurgia Conservadora das Doenças das Válvulas Cardíacas)/**APRESENTAÇÃO:** Tomislav Mihaljevic

10h30 - 11h **Coffee break**

11h - 11h45 **Hot Topics 2/MODERAÇÃO:** Paulo Chacur e Luiz Puig  
• Terapia de Ressincronização Ventricular: Quem se Beneficia?/**APRESENTAÇÃO:** Martino Martinelli Filho  
• Fibrilação Atrial: Estado da Arte do Manuseio Clínico e Intervencionista/**APRESENTAÇÃO:** Maurício Scanavacca  
• Tratamento Atual da Estenose Aórtica/**APRESENTAÇÃO:** Tomislav Mihaljevic

11h45 - 12h **Discussão**

12h - 12h30 **Miniconferência/MODERAÇÃO:** Expedito Ribeiro  
• Cardiologia Intervencionista na Síndrome Coronariana Aguda com e sem Supra ST/**APRESENTAÇÃO:** Stephen Ellis

12h30 - 14h **Almoço**

14h - 15h20 **Hot Topics 3/MODERAÇÃO:** Antônio Cláudio do Amaral Baruzzi  
• Tratamento da DAC Multiarterial e Lesão do Tronco da Coronária Esquerda: Visão do Clínico/**APRESENTAÇÃO:** Áurea Jacob Chaves  
• Tratamento da DAC Multiarterial e Lesão do Tronco da Coronária Esquerda: Visão do Intervencionista/**APRESENTAÇÃO:** Expedito Ribeiro  
• Tratamento da DAC Multiarterial e Lesão do Tronco da Coronária Esquerda: Visão do Cirurgião/**APRESENTAÇÃO:** Tomislav Mihaljevic  
• Impacto dos Stents Farmacológicos no Tratamento da DAC: Quando e Por Que Indicar?/**APRESENTAÇÃO:** Stephen Ellis

15h20 - 15h30 **Discussão.**

15h30 - 16h **Coffee break.**

16h - 16h45 **Hot Topics 4 - Visão de Futuro/ MODERAÇÃO:** Marcelo Jamus Rodrigues e Ivo Richter  
• No Diagnóstico por Imagens/**APRESENTAÇÃO:** James Thomas  
• No Tratamento Percutâneo/**APRESENTAÇÃO:** Stephen Ellis  
• Na Cirurgia Cardíaca/**APRESENTAÇÃO:** Tomislav Mihaljevic

16h45 - 18h **Discussão de casos clínicos**

Coordenador: Expedito Ribeiro.  
Debatedores: Noedir Stolf, Otávio Gebara, Luiz Boro Puig, Antônio Cláudio do Amaral Baruzzi, Áurea Chaves, Ivo Richter, José Carlos Teixeira, André Spadaro, Marcos Rassi, Sandro Faig, Marcelo Jamus, Gil Vicente, Francisco Souto, Paulo Chacur, José Carlos Tavares, Kenji Nakiri, Alexandre Pinto, Roger Godinho, Manoel Miranda, Leonardo de Carvalho, Stevan Krieger Martins, Amanda Rodrigues, Veridiana Andrade, Giselle de Paula Rodrigues, Marta de Andrade Reis, Eduardo Steglich, Fernanda de Andrade Cardoso, Carlos Abreu Filho, Esteban Rivarola, Eliane Prates, Victor Haddad, Carlos Ribeiro, Carla Gonçalves Rosa, Carolyne Matielo, Enéas Rocco e Carlos Serrano.

Dia 20 de agosto de 2010. Auditório do Hotel Renaissance. Das 8h às 18h.

Estacionamento gratuito com manobrista no local. Para RSVP e mais informações, tel.: (11) 3062-7508.

INSCRIÇÕES GRATUITAS PELO SITE: [WWW.SIMPOSIODECARDIOLOGIA.COM.BR](http://WWW.SIMPOSIODECARDIOLOGIA.COM.BR)

Realização:

hospital  
totalCor

Cleveland Clinic

Apoio:

SOCESP

---

## PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

FERNANDO VISSOCI REICHE<sup>1</sup>, LUCIANA SACILOTTO<sup>1</sup>, ANGELA CRISTINA MATERA BOLONHEZ<sup>1</sup>,  
CARLOS V. SERRANO JR.<sup>1</sup>, ANTÔNIO CARLOS PEREIRA BARRETTO<sup>1</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2010;20(2):167-75  
RSCESP (72594)-1852

Os peptídeos natriuréticos são biomarcadores liberados pelo coração e endotélio vascular, que têm importante função na regulação da homeostase. Participam da fisiologia renal e cardíaca, bem como possuem papel fisiopatológico na insuficiência cardíaca, na hipertensão e na doença renal. Dentre os peptídeos natriuréticos, sem dúvida os mais importantes são o peptídeo natriurético atrial (ANP) e o peptídeo natriurético cerebral (BNP). Atualmente, diversas pesquisas demonstram sua importância na avaliação de dispneia como sintoma de insuficiência cardíaca, seja ela por disfunção ventricular sistólica ou diastólica. O principal sinal para a liberação do ANP é a distensão das paredes dos átrios cardíacos. A ativação do BNP é regulada em resposta a aumentos de pressão nos átrios e ventrículos cardíacos. A concentração do BNP na corrente sanguínea pode ser influenciada por diversos fatores, como doenças cardíacas, idade, insuficiência renal e sepse. Estudos iniciais com BNP na avaliação de dispneia demonstraram que sua dosagem consistia em importante preditor de insuficiência cardíaca quando comparado à dispneia de outras causas, com ponto de corte de 100 pg/ml; valores acima de 400 pg/ml têm alto valor preditivo positivo para diagnóstico de dispneia de causa cardíaca. O BNP pode ser usado como ferramenta diagnóstica e prognóstica na insuficiência cardíaca. Sua concentração sanguínea está diretamente relacionada à classe funcional da New York Heart Association e altos valores estão associados a pior sobrevida, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. O tratamento da insuficiência cardíaca guiado pelos níveis de BNP pode melhorar a morbidade e a mortalidade da insuficiência cardíaca crônica.

**Descritores:** Peptídeos natriuréticos. Fator natriurético atrial. Peptídeo natriurético encefálico.

### NATRIURETIC PEPTIDES

Natriuretic peptides are biomarkers released by the heart and vascular endothelium, with an important role in homeostasis regulation. They participate in the physiology of the kidneys and the heart and play a pathophysiological role in heart failure, hypertension and kidney disease. Among the natriuretic peptides, the most important are the atrial natriuretic peptide (ANP) and the brain natriuretic peptide (BNP). Currently, several studies have shown its importance in assessing dyspnea as a symptom of heart failure, due to systolic or diastolic ventricular dysfunction. The main sign for ANP release is the distension of atrial walls. BNP activation is regulated in response to pressure increases in the atria and ventricles. BNP blood concentration may be influenced by different factors, such as heart diseases, age, renal failure and sepsis. Early studies with BNP in the assessment of dyspnea have shown that its dosage was an important heart failure predictor when compared to dyspnea due to other causes, with a cutoff of 100 pg/ml; values higher than 400 pg/ml have a high positive predictive value for the diagnosis of dyspnea of cardiac origin. BNP may be used as a diagnostic and prognostic tool in heart failure. Its blood concentration is directly related to the New York Heart Association functional class and higher values are associated with poor survival, independent of the severity of left ventricular ejection fraction. The treatment of heart failure guided by BNP levels may improve the morbidity and mortality of chronic heart failure.

**Descriptors:** Natriuretic peptides. Atrial natriuretic factor. Natriuretic peptide, brain.

---

<sup>1</sup>Instituto do Coração – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Carlos V. Serrano Jr. – InCor – Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Cerqueira César – São Paulo, SP – CEP 05403-900

---

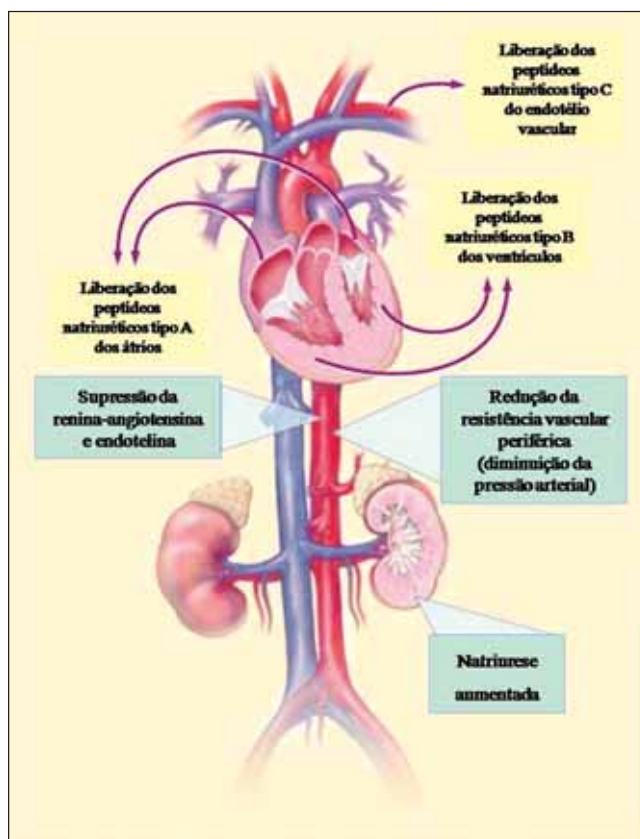
O sistema de peptídeos natriuréticos consiste em um grupo de cinco peptídeos estruturalmente similares até hoje identificados, denominados peptídeo natriurético atrial (ANP), urodilatina (uma isoforma do ANP), peptídeo natriurético cerebral ou peptídeo natriurético tipo-B (BNP), peptídeo natriurético tipo-C (CNP) e *Dendroaspis natriuretic peptide* (DNP).<sup>1</sup>

Em 1981, o cardiologista argentino radicado no Canadá Adolfo J. de Bold descobriu propriedades diuréticas e natriuréticas do tecido miocárdico atrial através de estudos com roedores. Três anos depois, o isolamento e a caracterização da atividade do ANP o identificaram como primeiro hormônio cardíaco secretado. Essa foi a primeira evidência de que o coração poderia ser um órgão endócrino.<sup>2,3</sup>

O ANP é o primeiro peptídeo descrito nessa família de hormônios conhecidos por ter importante papel na regulação da homeostase.<sup>4</sup> Secretado pelos miócitos atriais em resposta ao aumento do volume intravascular, possui ação no metabolismo da água e do sódio além de influenciar o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Seus efeitos ocorrem principalmente nos rins, tecido vascular e glândulas adrenais, levando a natriurese, diurese e diminuição do volume intravascular, que, juntamente com efeito vasodilatador, promovem redução da volemia e pressão arterial.<sup>5</sup>

A participação na fisiologia tanto renal como cardíaca bem como seu papel fisiopatológico na insuficiência cardíaca, na hipertensão e na doença renal tornaram o ANP uma molécula de grande interesse clínico.<sup>6-9</sup> A posterior descoberta de uma família de peptídeos estruturalmente relacionados comprova que o controle fisiológico da homeostase do corpo fluido é complexo. Além do ANP, Sudoh et al., em 1988, identificaram um novo peptídeo da família de peptídeos natriuréticos no cérebro de porcos, o BNP.<sup>10</sup> E em 1990 o terceiro membro da família foi identificado, o CNP.<sup>11</sup>

A complexidade da regulação hidrossalina do organismo é reforçada pela existência de pelo menos três tipos de receptores específicos para esses peptídeos natriuréticos.<sup>12</sup> A ação desses peptídeos é mediada por receptores específicos denominados receptores de peptídeos natriuréticos tipos A (NPR-A) e B (NPR-B). Estruturalmente similares, o receptor tipo A se liga preferencialmente ao ANP e ao BNP, enquanto o receptor tipo B preferencialmente se acopla ao CNP. Ambos agem pela produção de segundos mensageiros intracelulares (GMP cíclico). A ativação desses receptores resulta em natriurese, vasodilatação, inibição da renina e aldosterona, e inibição de fibrose (Figura 1). Esses receptores são encontrados, respectivamente, em rins, adrenal, tecido cardíaco e pouco em sistema nervoso central (NPR-A); e em SNC (predominantemente) e adrenal (NPR-B). O receptor de peptídeo natriurético



**Figura 1.** Fisiologia dos peptídeos natriuréticos.<sup>13</sup> Os peptídeos natriuréticos tipo A são liberados pelos átrios; os peptídeos natriuréticos tipo B são liberados primariamente pelos ventrículos; e os peptídeos natriuréticos tipo C são liberados pelos endotélios vasculares em resposta ao aumento das pressões e volume de enchimento ventriculares. Os hormônios têm meia-vida curta e causam natriurese e vasodilatação, assim como supressão do sistema renina-angiotensina e endotelina.

co tipo C (NPR-C) não tem ligação com GMP-cíclico e sua função é realizar a degradação dos peptídeos da circulação para que a concentração deles seja diminuída na corrente sanguínea nas situações em que eles não são mais necessários. O *clearance* ocorre por meio de endopeptidases neutras 24.11 (NEP), amplamente expressas em vários tecidos como glomérulos, músculos lisos dos rins, membranas dos túbulos contorcidos proximais, tecido vascular e músculos lisos dos vasos, geralmente associada à enzima de conversão da angiotensina.

Apesar de existirem em baixas concentrações no sistema nervoso central, há indícios de que esses peptídeos (principalmente ANP e BNP) possam ter ação não só periférica. Aparentemente, alteram a diurese, o controle do apetite por sal e água, a manutenção da frequência cardíaca e da pressão arterial, além da secreção de vasopressina hipotalâmica.

Dentre os peptídeos natriuréticos, sem dúvida os de maior importância são o ANP e o BNP. Atualmente, diversas pesquisas demonstram sua importância na avaliação de dispneia como sintoma de insuficiência cardíaca, seja ela por disfunção ventricular sistólica ou diastólica. Além disso, o BNP já se mostrou marcador prognóstico em diversas situações como na própria insuficiência cardíaca e nas síndromes isquêmicas miocárdicas agudas.

Estruturalmente, os peptídeos natriuréticos humanos são bastante similares aos de outras espécies, como porcos, ratos e aves. Porém o peptídeo humano parece ter potência bastante superior no que se refere à capacidade de vasodilatação e natriurese.

A importância biológica do funcionamento dos peptídeos natriuréticos vai além. Modelos biológicos experimentais de insuficiência cardíaca podem ser induzidos pelo bloqueio dos receptores A e B. Todavia, esse sistema proporciona possíveis alvos terapêuticos: agonistas de peptídeos ou peptídeos recombinantes e inibição da endopeptidase NEP podem ser úteis, sobretudo no manejo da insuficiência cardíaca.

## PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

### Peptídeo natriurético atrial

Peptídeo natriurético de produção em átrios. O gene decodificador do ANP está localizado no cromossomo 1 em humanos. Estudos do gene e do RNA mensageiro (mRNA) demonstraram que o ANP é sintetizado primeiramente em um pró-hormônio com 151 aminoácidos, chamado pré-pró-ANP (1-151). A remoção da sequência dos 25 aminoácidos terminais resulta em pró-ANP (1-126), a principal forma de ANP atrial armazenado. Antes de ser excitado, o pró-ANP é novamente clivado, provavelmente por proteínas de membrana, em um peptídeo biologicamente ativo, o ANP (99-126), composto por 28 aminoácidos (formado por uma porção carboxiterminal, outra aminoterminal e um anel com 17 aminoácidos fechado por uma ponte dissulfídica entre dois resíduos de cisteína) e sua porção terminal inativa, mais estável e com maior concentração plasmática, o NT-pró-ANP (1-98).<sup>14</sup> A sequência de aminoácidos do ANP é altamente preservada entre as espécies.

A maioria das ações fisiológicas do ANP parece ser mediada pela ligação a receptores específicos na membrana celular, com subsequente ativação da adenilato ciclase<sup>7,8</sup> e a formação de GMP cíclico<sup>7,9-11</sup>.

Os ANPs têm dois efeitos principais: como vasodilatador direto, que reduz a pressão arterial sistêmica, e como natriurético-diurético, aumentando o sódio urinário e a excreção de água, através de ação nos rins, no tecido vascular e na glândula adrenal.<sup>2,11,12</sup> Os efeitos natriuréticos e diuréticos desse hor-

mônio podem ser mediados por uma variedade de alterações renais e extrarrenais. No rim, por exemplo, o ANP aumenta diretamente a taxa de filtração glomerular e diminui a reabsorção de sódio no túbulo coletor (principal mediador do efeito natriurético).<sup>9</sup> Associado, parece ter ação antifibrótica e anti-hipertrofica.

O sinal principal para a liberação do ANP é a distensão das paredes dos átrios cardíacos. É produzido em pequenos pulsos, em resposta a mudanças agudas na pressão atrial. Além deste, fatores como elevado débito cardíaco, estímulos simpáticos, fatores metabólicos e hipoxia podem influenciar sua liberação. O hormônio endotelina-1, um vasoconstritor que age nos músculos lisos das artérias, estimula a liberação de ANP, agindo diretamente no coração ou por estimular aumento de volume circulante dentro do órgão. Angiotensina, catecolaminas, acetilcolina, arginina, vasopressina, prostaglandinas, glicocorticoides e hormônios tireoidianos inibem a liberação de ANP.

Outro forte estímulo para a secreção de ANP é a taquicardia, principalmente atrial.

Para desempenhar sua função, o ANP se liga preferencialmente aos receptores NPR-A. Os principais alvos do ANP são a musculatura lisa dos vasos sanguíneos e os rins. Nos vasos, ele distende a musculatura lisa, aumenta a permeabilidade de capilares e conseqüentemente permite a saída de água e sódio dos vasos. Além disso, o hormônio também inibe a função de vários outros hormônios com efeito vasoconstritor e de retenção hidrossalina, como aldosterona, angiotensina II, endotelina, renina e vasopressina. Nos rins, ele inibe a absorção de sódio nos ductos coletores dos néfrons, inibe a ação da aldosterona e neutraliza o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Conseqüentemente ocorrerá maior excreção de sódio e, portanto, de água.

A meia-vida do ANP é bastante curta, de dois a cinco minutos, e sua taxa de degradação é em torno de 14 ml/min/kg a 25 ml/min/kg. O peptídeo é reconhecido pelo receptor NPR-C e internalizado nas células. Já no citoplasma, o endossomo é fundido a lisossomos, que contêm, principalmente, a enzima endopeptidase neutra 24.11 (NEP). Estudos demonstram que a inibição da endopeptidase neutra 24.11 potencializa a ação do ANP e inclusive inibidores da NEP juntamente com inibidores de angiotensina se mostram mais eficazes no tratamento de hipertensão que puramente os neutralizadores do segundo hormônio.

O ANP e o NT-pró-ANP são liberados equimolarmente na corrente sanguínea. Entretanto, a taxa de degradação do composto biologicamente ativo é bem maior que a que ocorre com a porção inativa. Por isso, foram encontrados em pacientes com insuficiência cardíaca ou renal cerca de quatro vezes mais NT-pró-ANP que ANP. Suspeita-se que alguns casos de insuficiência cardíaca com mau funcionamento dos ventrícu-

los apresentam poucos sintomas graças ao grande volume de NT-pró-ANP circulante. Tentativas de se descobrir a função desse peptídeo N-terminal falharam pela falta de receptores específicos. Todavia, ele pode ser importante para se medir a concentração de ANP no sangue, visto que, em decorrência de sua rápida meia-vida, apesar de ser produzido em quantidade até 50 vezes maior que o BNP, o ANP não se faz instrumento viável para diagnóstico ou monitorização.

### Peptídeo natriurético tipo B

O BNP é um peptídeo isolado originalmente do cérebro porcino, quando então foi nominado *brain natriuretic peptide* (BNP). Posteriormente descobriu-se que era produzido, armazenado e secretado pelo tecido cardíaco (principalmente pelos átrios, mas também nos ventrículos, diferentemente do ANP, produzido quase que exclusivamente nos átrios), cujo principal estímulo é a tensão da parede cardíaca, seja por sobrecarga volêmica ou pressórica (de maneira fisiologicamente parecida ao ANP). A partir de então, é conhecido como peptídeo natriurético tipo B.

Trata-se de um hormônio peptídeo composto por 32 aminoácidos estruturalmente formado por uma porção carboxiterminal, outra aminoterminal e um anel com 17 aminoácidos fechado por uma ponte dissulfídica entre dois resíduos de cisteína. O BNP também é sintetizado inicialmente como pré-pro-BNP, um precursor de 134 aminoácidos. Este é clivado e 26 aminoácidos são inicialmente removidos, dando origem ao pró-BNP com 108 aminoácidos. Finalmente, o pró-BNP é clivado e libera o BNP, uma molécula com 32 aminoácidos e sua porção inativa terminal (NT-pró-BNP), com 76 aminoácidos.

A variabilidade da sequência de aminoácidos pode ser grande entre as espécies.

Em situações de cardiopatias, a expressão de BNP aumenta drasticamente tanto em átrios como em ventrículos. No caso do BNP, a partir desse momento, os ventrículos se tornam os principais sítios de produção e liberação hormonal.

A ativação do BNP é regulada em resposta a aumentos crônicos de pressão nos átrios e ventrículos cardíacos. Assim como o ANP, sua regulação pode ser influenciada por fatores neuro-hormonais, como angiotensina II e endotelina, e fatores fisiológicos, como idade, sexo e função renal. Com relação ao sexo feminino, a principal explicação parece ser a maior tensão no miocárdio em corações com cavidades menores (Tabela 1).

O BNP causa vasodilação arterial, diurese e natriurese, e reduz atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático.

O BNP tem meia-vida de cerca de 20 minutos. Assim como o ANP, o BNP também é removido da circulação através da

ligação com o receptor NPR-C. Este receptor promove endocitose do BNP e degradação enzimática. Já o NT-pró-BNP tem maior meia-vida.

### Peptídeo natriurético tipo C

Também isolado inicialmente em tecido de sistema nervoso central de porcos, é produzido pelo endotélio vascular em resposta às forças de cisalhamento na parede, na forma de pró-hormônio, a exemplo do ANP e do BNP. O CNP necessita de clivagem enzimática até adquirir sua forma biologicamente ativa, composta por uma cadeia de 22 aminoácidos. Possui o mesmo anel com 17 aminoácidos presente nos outros dois membros da família (ANP e BNP). Difere-se deles por não possuir uma porção carboxiterminal.

Assim como no ANP, sua sequência de aminoácidos é altamente conservada entre as espécies. O CNP é idêntico em porcos, ratos e humanos. Dos três peptídeos, é o mais prevalente no sistema nervoso central e o menos presente no coração.

Não há indícios de produção cardíaca de CNP. Apresenta concentrações mais elevadas em sistema nervoso central quando comparados ao ANP e ao BNP.

### Tabela 1 - Condições que influenciam a concentração de peptídeo natriurético tipo B

#### Peptídeo natriurético tipo B aumentado:

- Idosos, sexo feminino, negros
- Disfunção renal
- Infarto agudo do miocárdio/síndromes coronárias agudas
- Insuficiência cardíaca direita (*cor pulmonale*, tromboembolismo pulmonar, hipertensão pulmonar)
- Hipertrofia ventricular/hipertensão arterial sistêmica
- Doença valvar
- Fibrilação atrial
- Sepsis/choque séptico

#### Peptídeo natriurético tipo B diminuído:

- Obesidade
- Insuficiência cardíaca aguda (início há menos de uma hora)
- Insuficiência mitral aguda
- Estenose mitral na ausência de disfunção do ventrículo direito
- Insuficiência cardíaca classe funcional da NYHA estável, apesar de disfunção ventricular esquerda

NYHA = New York Heart Association.



Apresenta poucos efeitos renais, porém possui ação vasodilatadora.

### ***Dendroaspis natriuretic peptide***

O DNP, ou *Dendroaspis natriuretic peptide*, é assim denominado por ter sido inicialmente isolado no veneno da cobra verde (Green Mamba – *Dendroaspis angusticeps*), presente predominantemente no sudeste africano. Atualmente, sabe-se que esse peptídeo também está presente no veneno de outras espécies de serpentes, como a jararaca (*Bothrops jararaca*).

Esse peptídeo é composto por cadeia de 38 aminoácidos, com composição bastante similar à dos outros peptídeos natriuréticos. Parece ter ações similares ao ANP e ao BNP, porém é mais resistente à degradação pela NEP quando comparado com os outros peptídeos da família (capacidade de estimular receptor parece 10 vezes maior). Tem potente ação vasodilatadora em aorta de roedores e coronária de caninos e também importante ação diurética e natriurética.<sup>15</sup>

Recentemente, foi relatado encontro de substância DNP-like (DNP-LI) no plasma de humanos e miocárdio atrial. Os níveis considerados normais são 2-11 pg/ml e pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional III-IV apresentam níveis plasmáticos médios de DNP-LI de 37 pg/ml (3-200 pg/ml). Além disso, também age via receptor NPR-A.

### **Urodilatina**

Peptídeo natriurético de síntese renal, inicialmente isolado em urina humana. Representa um processamento atípico da porção terminal inativa do ANP.

## **USO CLÍNICO DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS**

### **Diagnóstico**

Atualmente, no Brasil, dispomos de kits diagnósticos para aferição do BNP e NT-pró-BNP.

Estudos iniciais com BNP na avaliação de dispneia demonstraram que a dosagem do peptídeo natriurético consistia em importante preditor de insuficiência cardíaca, comparativamente à dispneia de outras causas. Além disso, este estudo demonstrou que um ponto de corte de 100 pg/ml, isoladamente, independentemente de avaliação clínica, tinha acurácia diagnóstica de 81,2% para insuficiência cardíaca, comparado à acurácia de 74% proporcionada pelo exame clínico. Portanto, isoladamente, a aferição dos níveis de BNP foi o principal preditor da presença de insuficiência cardíaca, incluindo avaliação clínica e de exames complementares, com área sob curva ROC de 0,91 (IC 0,90 a 0,93). Quando associados, BNP e exame clínico, a acurácia diagnóstica foi de 81,5%. Pacientes com dispneia por insuficiência cardíaca tinham BNP de 675 + 450 pg/ml. Pacientes com disfunção ventricular, po-

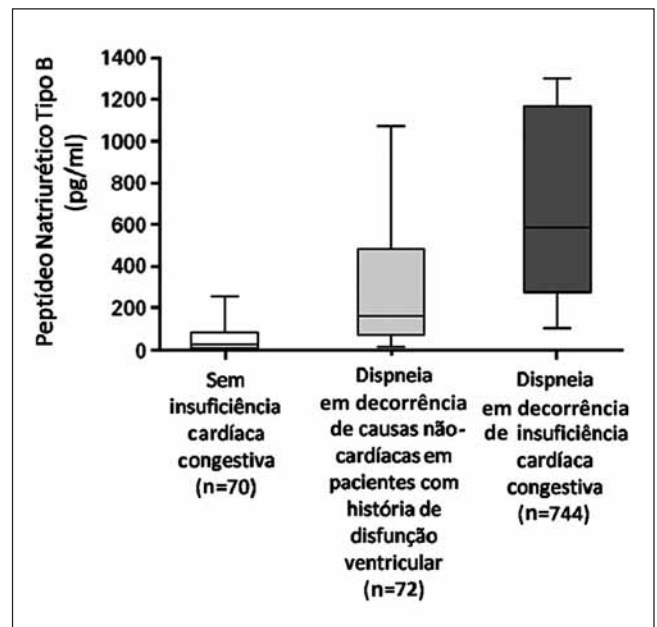
rém sem agudização de insuficiência cardíaca, tiveram 346 + 390 pg/ml e pacientes com dispneia por outra causa que não disfunção ventricular tiveram 110 + 225 pg/ml (Figura 2).<sup>16,17</sup>

A partir deste estudo, BNP menor que 100 pg/ml tem alto valor preditivo negativo (de 89%), enquanto valores maiores que 400 pg/ml têm alto valor preditivo positivo para diagnóstico de dispneia de causa cardíaca.

Associado, parece haver uma correlação linear entre os níveis de BNP e a classe funcional de insuficiência cardíaca.<sup>16</sup> Os valores médios de acordo com classe funcional foram: I 244 + 286; II 389 + 374; III 640 + 447 e IV 817 + 435.

Quando utilizamos o NT-pró-BNP como exame diagnóstico, valores menores que 300 pg/ml têm 98% de valor preditivo negativo para insuficiência cardíaca.

Conforme já relatado, idade e presença de disfunção renal ou fibrilação atrial podem alterar os valores de corte estabelecidos pelos estudos. Trabalhos recentes demonstram que quando utilizamos o NT-pró-BNP, o ajuste para idade deve ser feito da seguinte maneira: ponto de corte de 450 pg/ml para até 50 anos, de 900 pg/ml para entre 50 e 75 anos, e 1.800 pg/ml se mais de 75 anos, com sensibilidade de 90% e especificidade de 84% para diagnóstico de insuficiência cardíaca descompensada. Talvez essa diferença seja explicada



**Figura 2.** Concentrações do peptídeo natriurético tipo B em três grupos de pacientes que procuraram departamento de emergência com dispneia. As linhas representam as medianas, as colunas mostram variações interquartis e as barras representam os valores maiores e menores.<sup>16</sup>

pelo menor *clearance* renal dos idosos. Pacientes com taxa de filtração glomerular menor que 60 ml/min/m<sup>2</sup> habitualmente possuem valores de BNP maiores que 200 pg/ml. Nas outras situações, para manter a sensibilidade e a especificidade comparada ao valor de 100 pg/ml, os valores de corte abaixo dos quais são considerados normais são<sup>18</sup>: idade maior que 75 anos, 184 pg/ml; fibrilação atrial, 150 pg/ml; e creatinina maior que 2 mg/dl, 449 pg/ml.

Um estudo comparou valores de BNP em pacientes com insuficiência cardíaca de acordo com o índice de massa corpórea. Ele inclusive sugere novos valores de corte de acordo com o índice de massa corpórea, com o intuito de manter a sensibilidade de 90% para o diagnóstico de insuficiência cardíaca (Tabela 2).<sup>19</sup>

Além disso, a cardioversão elétrica bem-sucedida em casos de fibrilação atrial é capaz de diminuir níveis de BNP independentemente de outros fatores.

A hipertensão arterial parece aumentar os níveis séricos de BNP, porém não interfere na acurácia diagnóstica. Conforme estudos em pacientes sem insuficiência cardíaca, valores médios de BNP foram 38 pg/ml e 21 pg/ml (com e sem hipertensão arterial, respectivamente). Hipertensão arterial constatada apenas na admissão hospitalar e no momento da coleta do exame não influencia seu resultado ou interpretação.<sup>20</sup>

No diagnóstico de disfunção ventricular esquerda, sistólica ou diastólica, os níveis de BNP parecem ter maior acurácia quando comparados ao NT-pró-ANP. O BNP pode ser usado antes mesmo de realização de ecocardiograma para estimar disfunção, sistólica ou diastólica, em pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca. Estudo publicado em 2001 avaliou 200 pacientes encaminhados para realização do exame. Nos 105 pacientes que posteriormente realizaram o ecocardiograma e tiveram função ventricular avaliada como nor-

mal, o nível de BNP foi 37 + 6 pg/ml. Esse valor foi significativamente menor que o encontrado nos pacientes com disfunção diastólica ao eco, 391 + 89 pg/ml, ou naqueles com disfunção sistólica, 572 + 115 pg/ml, com diferença estatisticamente significativa. A acurácia do diagnóstico baseado no BNP foi de 95%. Além disso, um BNP menor que 75 pg/ml consegue excluir com 98% de especificidade a disfunção ventricular esquerda.<sup>21</sup> Portanto, apesar de haver elevação de BNP nas duas situações, a disfunção sistólica promove maior aumento do nível sérico de BNP. Área sob a curva ROC do BNP foi de 0,95 para detectar qualquer anormalidade ecocardiográfica e de 0,96 para detectar disfunção diastólica. Recentemente, mostrou-se relação linear entre grau de disfunção diastólica de ventrículo esquerdo e níveis de BNP.<sup>22</sup> Pacientes com disfunção diastólica apresentaram, em média, BNP de 286 + 31 pg/ml, comparativamente a valores normais em pacientes sem disfunção ventricular. Porém, dentre aqueles com disfunção diastólica, quem apresentava padrão de enchimento compatível com tipo restritivo ao ecocardiograma tinha BNP de 408 + 66 pg/ml.

Um número significativo de estudos tem demonstrado que, após infarto agudo do miocárdio, um elevado nível de peptídeo natriurético tipo-B está associado a infartos mais extensos, maior chance de remodelamento ventricular, menor fração de ejeção e maior risco de insuficiência cardíaca e morte.<sup>23</sup> Para essa avaliação, é necessária uma dosagem obtida nos primeiros dias de internação. Análises de subgrupo de estudos do grupo TIMI também demonstraram que valores mais altos de BNP estavam associados a maiores graus de estenose coronária e maior prevalência de testes não-invasivos positivos.

O BNP também pode ser utilizado como método de investigação para detecção de cardiotoxicidade por quimioterápicos.

### Prognóstico

O BNP pode ser usado como ferramenta diagnóstica e prognóstica na insuficiência cardíaca. Ele está diretamente relacionado à classe funcional da New York Heart Association (NYHA). Altos valores estão associados a pior sobrevida, independentemente de fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Há correlação entre valor de BNP na admissão por insuficiência cardíaca e mortalidade durante período da internação.

Pacientes sem queda do BNP associada ao tratamento clínico adequado apresentam maior mortalidade. Inclusive, pacientes que recebem alta hospitalar com BNP menor que 250 pg/ml apresentam maior sobrevida livre de eventos. Já alta com BNP maior que 350 pg/ml implica maior risco de eventos adversos. Essa assertiva é especialmente verdadeira para BNP de alta maior que 700 pg/ml, visto que estes apresentam prevalência de 31% de morte ou readmissão por insuficiência

**Tabela 2 - Comparação entre valores de peptídeo natriurético tipo B em pacientes com insuficiência cardíaca, de acordo com o índice de massa corpórea**

IMC	BNP médio com IC	BNP médio sem IC	Ponto de corte "ideal"
<25	643 pg/ml	52 pg/ml	170 pg/ml
25-34,9	462 pg/ml	35 pg/ml	110 pg/ml
>35	247 pg/ml	25 pg/ml	54 pg/ml

BNP = peptídeo natriurético tipo B; IC = insuficiência cardíaca; IMC = índice de massa corpórea.

cardíaca. No estudo STARS-BNP foram randomizados pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II-III para receber tratamento padrão (grupo controle) ou terapia, objetivando BNP menor que 100 pg/ml. O desfecho primário de morte ou internação por insuficiência cardíaca ocorreu em 24% do grupo BNP menor que 100 pg/ml e em 52% do grupo controle ( $p < 0,001$ ), sugerindo que a terapia guiada pelo marcador seja mais efetiva.<sup>24</sup>

Ainda, em pacientes com insuficiência cardíaca estágios A e B, altos níveis de BNP denotam prognóstico ruim, sendo até pior comparativamente àqueles com estágios C e D, com valores de BNP menores que 100 pg/ml.<sup>25</sup>

O BNP mostrou-se útil na avaliação e na condução de casos com dispneia aguda. O estudo BASEL, de 2004, comparou casos de dispneia aguda em pronto-socorro utilizando duas abordagens diferentes. Em uma delas, utilizou-se o BNP associado à avaliação convencional, enquanto no grupo controle ocorria a estratégia convencional de avaliação e sem dosagem de BNP. No grupo BNP, cortes de 100 pg/ml e 500 pg/ml foram utilizados para definir casos com baixa e alta probabilidades de insuficiência cardíaca, respectivamente. Com valores intermediários, o julgamento clínico prevalecia e, conforme a necessidade, outros exames complementares eram realizados. A abordagem que utilizou o BNP associado à avaliação inicial diminuiu o tempo para instituir o tratamento adequado, diminuiu a necessidade de internação, tanto geral (75% vs. 85%) como em leitos de terapia intensiva (15% vs. 24%), diminuiu o tempo de internação em cerca de 3 dias (8 dias vs. 11 dias), e propiciou menos gastos (queda de 26%), sem piora da mortalidade ou aumento da taxa de reinternação. Utilizando o BNP, o diagnóstico de doenças pulmonares se tornou mais frequente.<sup>26</sup> Além disso, o exame pode ser útil para facilitar a introdução precoce de medicação adequada e pode evitar outros testes diagnósticos ou internações desnecessárias por insuficiência cardíaca.

Percebe-se também que o BNP tem capacidade de prever futuros eventos cardíacos. Estudo de 2002 mostrou que um peptídeo natriurético tipo-B maior que 480 pg/ml tem sensibilidade de 68%, especificidade de 88% e acurácia diagnóstica de 85% em prever subsequente desfecho de insuficiência cardíaca em seis meses. Já pacientes com peptídeo natriurético tipo-B menor que 230 pg/ml apresentaram, no mesmo período, excelente prognóstico, com incidência de insuficiência cardíaca de apenas 2,5%.<sup>27</sup>

Na população geral, apenas 1,5% das mulheres e 2,2% dos homens têm BNP maior que 80 pg/ml. E o BNP pode ser marcador prognóstico inclusive independente da situação clínica. Estudo que avaliou BNP e NT-pró-ANP em pacientes assintomáticos, sendo excluídas as comorbidades como insuficiência cardíaca ou renal, comprovou a eficácia do BNP em

predizer morte, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e acidente vascular cerebral após seguimento de cinco anos, principalmente quando esses valores estavam acima do percentil 80 (BNP maior que 20 pg/ml para homens e 23,3 pg/ml para mulheres – morte HR 1,62; IC HR 3,07; FA HR 1,91; AIT/AVC HR 1,99). Quando avaliado o NT-pró-ANP, os resultados foram similares.<sup>28</sup>

Além disso, NT-pró-BNP elevado em pacientes sem doença cardíaca estrutural mostrou estar relacionado com maior mortalidade geral e cardiovascular após período de seguimento (HR ajustado por unidade logarítmica de aumento do NT-pró-BNP: 1,85; IC 95% 1,36-2,52;  $p < 0,001$  para mortalidade geral e HR 2,51; IC 95% 1,55-4,08;  $p < 0,001$  para mortalidade cardiovascular).<sup>29</sup> Quando utilizado na avaliação de pacientes com doença arterial coronária estável, também é útil para análise prognóstica, visto que após análise multivariada, independentemente da extensão da doença coronária, em seguimento por nove anos, pacientes com NT-pró-BNP no maior quartil tinham risco de morte por qualquer causa maior que os do primeiro quartil (HR 2,4; IC 1,5-4,0).<sup>30</sup>

O BNP também pode ser utilizado como fator prognóstico em casos de doença arterial coronária estável e em síndromes coronárias agudas. No caso de infartos transmuralis, a medida do BNP entre o primeiro e o quarto dias fornece valiosas informações prognósticas. Em casos de síndromes isquêmicas, sem supradesnivelamento do segmento ST, quando colhido nas primeiras 40 horas do início do quadro, prediz mortalidade, incidência de reinfarto e desenvolvimento de insuficiência cardíaca em 30 dias e 10 meses. Essa incidência torna-se especialmente maior quando BNP é maior que 80 pg/ml. Além disso, o BNP pode ser inclusive melhor preditor de risco que fatores já consagrados, como a presença de diabetes melito, elevação de troponina ou infra de ST maior que 1 mm.<sup>31</sup>

## Tratamento

O BNP pode ser útil no tratamento da insuficiência cardíaca descompensada. Apresenta correlação importante com níveis de pressão capilar pulmonar. Porém, em pacientes terminais, apesar de haver queda da pressão capilar pulmonar com o tratamento adequado, não houve queda significativa do BNP.

O BNP também pode ser usado como medida terapêutica. O BNP humano recombinante (nesiritida), aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) americano para o tratamento da insuficiência cardíaca descompensada, é idêntico ao BNP endógeno e também causa vasodilatação venosa e arterial, redução das pressões de enchimento ventricular e vascular e aumento discreto do débito cardíaco, supressão da ativação neuro-hormonal, com consequente melhora da insuficiência cardíaca. Apresenta efeito natriurético, porém com evidência

### Tabela 3 - Principais utilidades dos peptídeos natriuréticos tipo B na prática clínica

- São biomarcadores quantitativos de insuficiência cardíaca
- Acurácia no diagnóstico de insuficiência cardíaca
- Estratificação em pacientes de unidade de emergência
- Ajudam no manejo e diminuem o custo de tratamento em pacientes com dispnéia aguda
- Se colhidos no momento da internação por insuficiência cardíaca, são potentes preditores de óbito e re-hospitalização
- Tratamento de insuficiência cardíaca guiado também pelos níveis de peptídeos natriuréticos tipo B melhora a morbidade e a mortalidade da insuficiência cardíaca crônica
- Podem ser usados como *screening* para diagnóstico de disfunção ventricular em pacientes com alto risco

limitada. Usualmente, é fornecido em *bolus*, com posterior dose de manutenção.

Estudos evidenciam melhora dose-dependente da pressão capilar pulmonar, da pressão de átrio direito, da resistência vascular sistêmica, do índice cardíaco e do volume de diurese. A melhora de sintomas é similar à que ocorre com o uso de vasodilatadores endovenosos e há melhora de pressão capilar pulmonar inclusive quando comparado ao nitrato. Seu uso ainda é restrito em decorrência do alto custo, da falta de benefício com relação a medicações mais simples e baratas (como vasodilatadores e diuréticos), do risco de hipotensão (principal efeito colateral, principalmente quando *bolus* é administrado) e do possível aumento de mortalidade.<sup>32</sup>

Os peptídeos natriuréticos também fazem parte de um grupo de possível arsenal terapêutico futuro para a insuficiência cardíaca, por serem potentes vasodilatadores e por apresentarem efeito natriurético. ANP recombinante já é estudado desde 1995. Posteriormente, passou a se estudar a uralitida (urodilatina recombinante – isoforma do ANP descoberta na urina humana). Esta última tem aparente efeito na diminuição da congestão pulmonar, resistência vascular periférica, aumento de débito cardíaco e melhora da dispnéia. Porém, apesar de parecer mais eficiente que a nesiritida, ainda aguarda grandes estudos para ser mais bem testada.

A infusão de inibidor de endopeptidase (NEP) em pacientes com insuficiência cardíaca também pode reduzir pressões de enchimento em câmaras esquerdas e direitas. Além disso, inibidores de vaso-peptidases, que inibem tanto as endopeptidases como a enzima conversora de angiotensina, foram desenvolvidos com o intuito de inibição do eixo neuro-hormo-

nal associado ao aumento dos níveis de peptídeos natriuréticos. Isoladamente, a inibição das duas enzimas parece provocar efeitos similares à combinação.

Análogos dos peptídeos natriuréticos associados a inibidores de endopeptidases aumentam o intervalo entre sessões de hemodiálise em pacientes com insuficiência renal aguda que apresentam oligúria.

As principais utilidades do BNP na prática clínica estão listadas na Tabela 3.

### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este artigo.

### REFERÊNCIAS

1. Cea LB. Natriuretic peptide family: new aspects. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*. 2005;3:87-98.
2. 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;28:89-94.
3. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science*. 1985;230:767-70.
4. Brenner BM, Ballermann BJ, Gunning ME, Zeidel ML. Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiol Rev*. 1990;70: 665-99.
5. Atlas SA, Laragh JH. Physiological actions of atrial natriuretic factor. In: Mulrow PJ, Schrier R (eds). *Atrial hormones and other natriuretic factors*. Bethesda: American Physiological Society; 1987. p. 53-76.
6. Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun*. 1983;117: 859-65.
7. Currie MG, Geller DM, Cole BR, Siegel NR, Fok KF, Adams SP, et al. Purification and sequence analysis of bioactive atrial peptides (atriopeptins). *Science*. 1983;21:67-9.
8. Atlas SA, Kleinert HD, Camargo MJ, Januszewicz A, Sealey JE, Laragh JH, et al. Purification, sequencing and synthesis of natriuretic and vasoactive rat atrial peptide. *Nature*. 1984;309:717-9.
9. Seidah NG, Lazure C, Chretien M, Thibault G, Garcia R, Cantin M, et al. Amino acid sequence of homologous rat atrial peptides: natriuretic activity of native and synthetic forms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81:2640-4.
10. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332:78-81.
11. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;168(2):863-70.

12. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation*. 1992;86:1081-8.
13. Baughman KL. B-type natriuretic peptide: a window to the heart. *N Engl J Med*. 2002;347:157-9.
14. Yandle TG. Minisymposium: the natriuretic peptides hormones. *Biochemistry of natriuretic peptides*. *J Int Med*. 1994; 235:561-76.
15. Lisy O, Jougasaki M, Heublein DM, Schirger JA, Chen HH, Wennberg PW, et al. Renal actions of synthetic Dendroaspis natriuretic peptide. *Kidney Intern*. 1999;56:502-8.
16. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:161-7.
17. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: Analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106:416-22.
18. Rogers RK, Stoddard GJ, Greene T, Michaels AD, Fernandez G, Freeman A, et al. Usefulness of adjusting for clinical covariates to improve the ability of B-type natriuretic peptide to distinguish cardiac from noncardiac dyspnea. *Am J Cardiol*. 2009;104:689-94.
19. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. 2006;151:999-1005.
20. Pahle AS, Sørli D, Omland T, Knudsen CW, Westheim A, Wu AHB, et al. Impact of systemic hypertension on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Am J Cardiol*. 2009;104:966-71.
21. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2001;141:367-74.
22. Parekh N, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function and diastolic heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:155-60.
23. Silva LB, Ferreira CA, Blacher C, Leães P, Haddad H. Peptídeo natriurético tipo-B e doenças cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81:529-34.
24. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1733-9.
25. Daniels LB, Clopton P, Jiang K, Greenberg B, Maisel AS. Prognosis of stage A or B heart failure patients with elevated B-type natriuretic peptide levels. *J Card Fail*. 2010; 16:93-8.
26. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med*. 2004;350:647-54.
27. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med*. 2002;39:131-8.
28. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;305:655-63.
29. Daniels LB, Laughlin GA, Clopton P, Maisel AS, Barrett-Connor E. Minimally elevated cardiac troponin T and elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality in older adults: results from the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:450-9.
30. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2005;352:666-75.
31. Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1014-21.
32. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2000;343:246-55.

---

# TROPONINAS: BIOMARCADOR DE LESÃO MIOCÁRDICA

RUI FERNANDO RAMOS<sup>1</sup>, ANTONIO CARLOS CAMARGO CARVALHO<sup>2</sup>, EDSON STEFANINI<sup>2</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2010;20(2):176-81  
RSCESP(72594)-1853

A troponina é um complexo composto por três polipeptídeos de filamentos finos do sarcômero nos músculos estriados e está envolvida na regulação da contração. Ao contrário da troponina C (TnCc), a troponina T (TnTc) e a troponina I (TnIc) apresentam isoformas no músculo esquelético diferentes da isoforma do músculo cardíaco e, por isso, são marcadores específicos para o diagnóstico de lesão miocárdica. Mas é preciso lembrar que a elevação do nível sérico da troponina indica a presença de lesão miocárdica, não o mecanismo envolvido em sua liberação. A lesão do miocárdio pode ocorrer por uma variedade de anormalidades patológicas além das síndromes coronárias agudas, ressaltando-se que para diversas entidades clínicas não-coronárias e até mesmo não-cardíacas a elevação dos níveis de troponinas tem sido objeto de estudo para análise de seu real significado, tanto diagnóstico como prognóstico. Embora a troponina seja um marcador específico para o diagnóstico de lesão miocárdica, existe grande variação na sensibilidade e na especificidade dos diferentes testes disponíveis no mercado. Atualmente discute-se qual seria o valor normal desses marcadores: indivíduos com níveis indetectáveis de troponina seriam normais, enquanto aqueles que apresentam valores na faixa normal, detectáveis, podem ser portadores de comorbidades subjacentes não diagnosticadas. O valor tanto diagnóstico como prognóstico das troponinas na síndrome coronária aguda já está muito bem demonstrado e confirmado. Os novos testes de troponina, altamente sensíveis, serão capazes de detectar níveis desse marcador abaixo dos valores do percentil 99 dos testes atualmente disponíveis, com maior capacidade analítica e maior sensibilidade. O diagnóstico de angina instável será cada vez menos frequente. Não obstante todas as melhorias e o potencial para uso dos testes de troponina altamente sensíveis, eles necessitam de avaliação de sua utilização, pois o número de pacientes com resultados positivos poderá ser muito frequente.

**Descritores:** Troponina. Síndrome coronariana aguda. Infarto do miocárdio. Marcadores biológicos.

## TROPONINS: MYOCARDIAL INJURY BIOMARKER

The troponin complex consists of 3 thin filament polypeptides of the striated muscle sarcomere and is involved in the regulation of contraction. Unlike Troponin C (TnCc), troponin T (TnTc) and troponin I (TnIc) skeletal muscle isoforms are different from the cardiac muscle isoform and therefore, are specific markers for the diagnosis of myocardial injury. However, one should keep in mind that increased troponin serum levels indicate the presence of myocardial injury and not the mechanism involved in its release. Myocardial injury may result from several pathological abnormalities in addition to acute coronary syndromes and increased troponin levels have been evaluated to analyze their significance both in terms of diagnosis and prognosis in several non-coronary and even non-cardiac clinical disorders. Although troponin is a specific marker for the diagnosis of myocardial injury, there is great variation in the sensitivity and specificity of the different assays commercially available. The normal range of these markers is currently undefined: individuals with undetectable troponin levels might be normal, whereas those with detectable levels, within the normal range, may have underlying undiagnosed comorbidities. The diagnostic and prognostic relevance of troponins in acute coronary syndrome has been clearly demonstrated and proven. The most recent and highly sensitive troponin assays will be able to detect concentrations below the current 99<sup>th</sup> percentile, with greater analytical ability and susceptibility. Unstable angina will be diagnosed less frequently. Despite all of the improvements and the potential use of highly sensitive troponin assays, they must be further analyzed, since the number of patients with positive results might be very frequent.

**Descriptors:** Troponin. Acute coronary syndrome. Acute myocardial infarction. Biological markers.

---

<sup>1</sup> Unidade Coronária – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP.

<sup>2</sup> Disciplina de Cardiologia – Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – EPM/Unifesp – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Rui Fernando Ramos – Unidade Coronária – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Prédio 3 – 2º andar –  
Av Dr. Dante Pazzanese, 500 – Vila Mariana – São Paulo, SP – CEP 04012-180

---

**A**troponina foi descrita em 1963 por Ebashi<sup>1</sup> e, embora não esteja presente na musculatura lisa, possui papel primordial no mecanismo fisiológico de contração muscular. A troponina é um complexo composto por três polipeptídeos de filamentos finos do sarcômero nos músculos estriados, e está envolvida na regulação da contração miocárdica. As troponinas são classificadas como troponina C (TnCc), troponina I (TnIc) e troponina T (TnTc), segundo suas funções: C para a ligação de cálcio, I para a inibição das interações entre actina e miosina, e T para facilitar a ligação de tropomiosina e contração. São encontradas livres no citoplasma celular, sendo 6% a 8% de TnTc, 3% a 4% da TnIc, e o restante no arcabouço celular.<sup>2</sup> A TnCc possui a mesma cadeia de aminoácidos nos músculos esquelético e cardíaco, e, por essa razão, não apresenta especificidade para ser utilizada como marcador de lesão miocárdica. A TnTc e a TnIc apresentam isoformas no músculo cardíaco diferentes da isoforma do músculo esquelético e por isso são específicas para a identificação de lesão miocárdica.

São liberadas 4 a 6 horas após o início da lesão miocárdica, com pico aproximadamente em 18 a 24 horas após o início dos sintomas, e permanecem detectáveis na circulação sanguínea por até 14 dias.<sup>2</sup>

É preciso lembrar que a elevação dos níveis de troponina indica presença de lesão miocárdica, mas não o mecanismo envolvido em sua liberação. Uma variedade de anormalidades patológicas, além das síndromes coronárias agudas, pode levar à lesão miocárdica, ressaltando-se que para as diversas entidades clínicas não-coronárias, e até mesmo não-cardíacas, a elevação dos níveis de troponinas tem sido objeto de estudo para análise de seu real significado, tanto diagnóstico como prognóstico.<sup>3-5</sup>

A ocorrência de resultados falsos positivos por manuseio inadequado no laboratório durante sua dosagem, a presença de anticorpos heterófilos e fator reumatoide também devem ser lembrados como causa de troponina positiva, fatores que, se não forem considerados, podem, eventualmente, resultar em diagnóstico e condutas equivocadas.<sup>4-6</sup> A Tabela 1 apresenta as diversas condições e causas de elevação dos níveis de troponina sérica.

## EVOLUÇÃO DOS ENSAIOS DE TROPONINA

Com a disponibilidade dos testes de troponinas, demonstrou-se que um porcentual significativo (cerca de 30%) dos pacientes admitidos com síndrome coronária aguda apresentava níveis de creatina quinase fração MB (CK-MB) normais com elevação dos níveis de troponina. Essa elevação determina um impacto significativo na morbidade e na mortalidade

desses pacientes. Com a demonstração da superioridade da troponina em relação à CK-MB<sup>7,8</sup>, a dosagem da troponina foi considerada o marcador de lesão miocárdica padrão para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio pela Academia Nacional de Bioquímica Clínica, em 1999<sup>9</sup>, e, logo após, pela publicação da redefinição do diagnóstico de infarto agudo do miocárdio pela European Society of Cardiology, American College of Cardiology e American Heart Association<sup>10</sup>. Essas recomendações foram atualizadas em 2007.<sup>2</sup> Nesses documentos de consenso, um componente crítico recomendado para a utilização da troponina foi o uso de testes com nível de corte obtido pelo percentil 99 de uma população saudável com coeficiente de variação de 10% (CV 10%) para o teste ser considerado confiável.<sup>2,9,10</sup> O nível de corte do percentil 99 para o teste de TnTc atualmente disponível é bem conhecido: 0,01 ng/ml com CV 10%, seu valor máximo normal é de 0,03 ng/ml. No entanto, atualmente existem vários testes de TnIc disponíveis, em que o nível do percentil 99 varia de acordo com sua fabricação, bem como seus coeficientes de variação. Isso está relacionado à falta de padronização na fabricação, à presença de TnIc modificadas no soro, e a variações na reatividade cruzada com anticorpos para as diversas formas detectáveis de TnIc após sua degradação.<sup>11,12</sup> Assim, ao se utilizar um teste de TnIc, deve-se ter o cuidado para que o mesmo preencha as recomendações exigidas pelos critérios de redefinição do infarto agudo do miocárdio.<sup>10</sup> Muitos autores têm alertado para a necessidade de padronização e normatização dos kits e critérios prospectivos para a caracterização analítica dos kits de TnIc.<sup>2,9,10</sup>

## VALOR NORMAL DE TROPONINA

Os níveis de TnTc e TnIc são indetectáveis na maioria dos indivíduos normais, e o nível do percentil 99 de uma população de referência é muito baixo (por exemplo, 0,01-0,5 ng/ml) e muitos testes disponíveis são imprecisos nesse nível.<sup>12</sup> Vários ensaios, atualmente disponíveis, estão agora se aproximando do nível de precisão.<sup>13</sup> Os novos testes de troponina, altamente sensíveis, apresentam níveis de percentil 99 e CV 10% mais próximos e bem mais baixos que os obtidos atualmente em nosso meio.

A presença de níveis detectáveis de troponina em indivíduos considerados normais, sem doença aparente, tem sido avaliada. Estudos recentes avaliaram os níveis de troponina na população geral, e demonstraram que a maioria dos indivíduos apresenta níveis indetectáveis de troponina. Mas um estudo que comparou os níveis de troponina em indivíduos jovens e idosos, com valores na faixa normal, demonstrou que a média dos valores normais obtidos nos dois grupos foi

**Tabela 1 - Causas e condições de elevação das troponinas**

<i>Causas cardíacas isquêmicas</i>	Infarto agudo do miocárdio Vasoespasma Ponte coronária
<i>Causas cardíacas não-isquêmicas</i>	Insuficiência cardíaca Miocardite e pericardite Cardiomiopatia dilatada Doenças infiltrativas Intervenção coronária percutânea Cardioversão/desfibrilação Cirurgia cardíaca Trauma Taquicardia
<i>Causas não-cardíacas</i>	Tromboembolismo pulmonar Insuficiência renal crônica Sepse Hipertensão pulmonar Dissecção de aorta Intoxicação por monóxido de carbono Hemorragia subaracnoide Acidente vascular isquêmico Hemorragia intracraniana Epilepsia e convulsões Rabdomiólise Miopatia inflamatória Exercício extenuante
<i>Falsos positivos</i>	Fibrina Anticorpos heterófilos Fator reumatoide

diferente, com valores médios mais baixos nos jovens em relação aos idosos.<sup>14</sup> Para determinar se esse achado era normal ou decorrente da presença de comorbidades, avaliou-se a coorte de pacientes idosos a longo prazo. Os pacientes idosos com valores normais intermediários (valores entre aqueles do grupo de jovens e os do grupo dos idosos) evoluíram com aumento da frequência de eventos adversos. A mortalidade aumentou em 50% no grupo de pacientes que não apresentava história de doença cardiovascular e duplicou entre os idosos com história de doença cardiovascular. A importância prognóstica dos valores normais foi avaliada em outros dois estudos: um de isquemia miocárdica aguda, realizado em pacientes admitidos com dor torácica<sup>14</sup>, e outro em pacientes avaliados na emergência<sup>15</sup>. Posteriormente, demonstrou-se que a presença de troponina detectável define um gru-

po de pacientes estáveis, que podem apresentar doença arterial coronária significativa ou pressões de enchimento ventricular elevadas.<sup>16</sup> Esses estudos sugerem que, em indivíduos verdadeiramente normais, os níveis de troponina são indetectáveis e aqueles que apresentam valores normais detectáveis podem ser portadores de comorbidades subjacentes.<sup>16,17</sup>

Estudo utilizando teste de troponina altamente sensível sugeriu que o intervalo normal é pelo menos dez vezes inferior aos valores detectados pelos testes atualmente utilizados.<sup>18</sup> Os autores desse estudo questionam se os indivíduos com troponina detectável e na faixa normal, com os ensaios atuais, seriam realmente normais. Esse achado provavelmente explica por que as elevações mínimas dos níveis de troponina encontradas nos estudos que utilizaram os testes contemporâneos apresentam valor prognóstico. A



revisão das amostras de plasma armazenadas de 3.557 participantes do estudo de base populacional *Dallas Heart Study*<sup>14</sup> avaliou a prevalência de elevações de TnTc na população em geral, demonstrando que essa população apresentava valores indetectáveis de troponina. Valores > 0,01 ng/ml, que é o valor do percentil 99 do teste, foram observados em apenas 0,7% da população estudada, valor inferior ao que se esperaria em uma população geral. As elevações de TnTc ocorreram principalmente em portadores de insuficiência cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda, doença renal crônica ou diabetes. Essas associações foram observadas mesmo naqueles pacientes com elevações mínimas da TnTc entre 0,01 ng/ml e 0,29 ng/ml, ou seja, valores entre o percentil 99 e o CV 10% do teste. Essas observações demonstram que as elevações da troponina podem ocorrer na presença de doença cardíaca estrutural, na ausência de qualquer processo agudo. Com a disponibilidade da troponina altamente sensível, o percentual de indivíduos com resultados positivos sem doença aparente aumentará, o que vai levar à necessidade de se observar um padrão de curva, com elevação e diminuição dos níveis de troponina para diagnóstico de lesão aguda. Isso será fundamental para se diferenciar da presença de lesão crônica.<sup>19</sup>

#### DIAGNÓSTICO DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

O diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, com os novos testes de troponina altamente sensíveis, será mais precoce (os níveis se elevam em duas a três horas após o início dos sintomas em 80% dos pacientes).<sup>20</sup> Nos testes contemporâneos, necessita-se de seis a nove horas para se detectar essas elevações, muitas vezes após a elevação dos níveis de CK-MB.<sup>21</sup> Com esses novos métodos, as dosagens dos marcadores de lesão precoce, como mioglobina e isoformas da CK-MB, adicionarão muito pouca informação e deverão ser abandonadas na prática clínica diária.<sup>22,23</sup> Lembramos que a elevação isolada dos níveis de troponina não confirma o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, e, portanto, a presença de quadro clínico compatível e/ou de alterações eletrocardiográficas típicas ou, ainda, de imagem compatível com isquemia miocárdica é essencial para esse diagnóstico.

Vale salientar que, em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, não se deve esperar a confirmação diagnóstica com os marcadores de lesão miocárdica. O início da terapia de reperfusão deve ser imediato, a partir do diagnóstico realizado pela presença de dor prolongada e com supradesnivelamento do segmento ST ou bloqueio completo de ramo esquerdo novo no eletrocardiograma.

#### VALOR PROGNÓSTICO DAS TROPONINAS

O valor prognóstico das troponinas, tanto no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST como no infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, é o mesmo, e em qualquer nível de detecção. Uma meta-análise demonstrou que a elevação da TnTc e da TnIc se associou a aumento de óbito cardiovascular ou reinfarcto em 30 dias em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (RC 3,44, IC 95% 2,94-4,03).<sup>24</sup>

Em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, a elevação de troponinas deve ser considerada infarto agudo do miocárdio.<sup>2</sup> Em uma meta-análise com 5.360 pacientes submetidos a dosagem de TnTc e 6.603 submetidos a dosagem da TnIc<sup>25</sup>, a taxa de mortalidade foi maior nos pacientes com qualquer elevação de TnTc (6% vs. 1,5%) em 28 semanas ou de TnIc (5,5% vs. 1,7%) em 10 semanas.

Resultados similares foram observados em outra meta-análise, que incluiu 3.579 pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST com 30 dias de seguimento e 2.227 com seguimento de cinco meses a três anos.<sup>24</sup> Pacientes com TnTc ou TnIc elevadas tiveram taxa de mortalidade cardíaca significativamente maior (5,9% vs. 1,3%) a curto prazo e também a longo prazo (10,1% vs. 4%).

Recentemente, estudo realizado em portadores de dor torácica, alterações eletrocardiográficas para isquemia e troponinas elevadas com artérias coronárias normais à cineangiogramia demonstrou imagens na ressonância nuclear magnética compatíveis com infarto agudo do miocárdio.<sup>26,27</sup> Esses pacientes se enquadram entre os 10% a 15% daqueles com infarto agudo do miocárdio com coronárias angiograficamente normais.

#### QUAIS AS APLICAÇÕES DOS TESTES DE TROPONINA ALTAMENTE SENSÍVEL?

Os testes de troponina altamente sensível serão capazes de detectar níveis de troponina abaixo dos valores do percentil 99 dos ensaios atuais, e esses valores serão frequentes. Em um estudo<sup>28</sup> com 718 pacientes admitidos com sintomas sugestivos de infarto agudo do miocárdio, foram comparadas as concentrações de troponina altamente sensível com a utilização de quatro testes (Abbott Architect de TnIc – valor normal, 0,032 ng/ml; Roche de TnTc – valor normal, 0,013 ng/ml; Roche TnIc – valor normal, 0,3 ng/ml; e Siemens TnIc Ultra – valor normal, 0,03 ng/ml) com o teste padrão Roche de TnTc (valor normal, 0,03 ng/ml) para o diagnóstico

de infarto agudo do miocárdio. Os testes de troponina altamente sensível demonstraram acurácia diagnóstica significativamente maior, com área sob a curva de 0,95-0,96, comparativamente à área sob a curva de 0,90 do teste padrão. Quando se analisaram os pacientes admitidos em até três horas do início dos sintomas, a precisão do diagnóstico das troponinas sensíveis demonstrou área sob a curva de 0,92-0,94 e o teste padrão, área sob a curva de 0,76.

Um estudo multicêntrico que incluiu 1.818 pacientes com sintomas sugestivos de infarto agudo do miocárdio dosou a TnIc usando teste de TnIc altamente sensível e comparou com a TnTc padrão, mostrando área sob a curva de 0,96 vs. 0,85. O teste mais sensível apresentou sensibilidade de 90,7% e especificidade de 90,2% para diagnosticar e excluir infarto agudo do miocárdio.<sup>29</sup> Com a maior capacidade analítica desses testes e com sua maior sensibilidade, o diagnóstico de angina instável será raro. Os estudos que avaliaram os testes atuais demonstraram redução de 60% para 30% no diagnóstico de angina instável e a redução será ainda maior com a utilização desses novos métodos.

Estudo com 50 pacientes com diagnóstico de angina instável (dor em repouso e TnIc seriada negativa) demonstrou que a utilização de teste ultrasensível de TnIc com valor normal de 0,0028 ng/ml detectou lesão miocárdica após 0, 2 e 8 horas em 44%, 62% e 82% desses pacientes, respectivamente. Os autores concluíram que angina instável em pacientes com dor ao repouso é condição rara.<sup>30</sup>

Não obstante todas as melhorias e o potencial para uso dos novos testes de troponina altamente sensível, é importante reconhecer que esses novos métodos necessitam de avaliação e aceitação da prática clínica diária. Além disso, existe a preocupação de alguns autores em relação à necessidade de padronização desses ensaios de troponina, pois detectam poucas moléculas circulantes dessa proteína.<sup>31</sup> Nessas baixas concentrações, a determinação de um intervalo de referência normal será difícil, pois é muito provável que uma mudança na população de referência possa mudar o valor normal.

Eggers et al.<sup>32</sup>, utilizando um teste de troponina altamente sensível em 1.005 idosos aparentemente saudáveis, demonstraram que o percentil 99 do teste foi altamente dependente das características da população de referência. Esses autores demonstraram que o corte inicial do percentil 99 em pacientes idosos aparentemente saudáveis de 0,044 ng/ml baixou para 0,028 ng/ml quando utilizados critérios mais estritos, excluindo pacientes com história de doença cardiovascular e hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma.

Com esses novos níveis normais de troponina, muitos portadores de dor torácica apresentarão resultado positivo.

E como a presença de troponina positiva eleva o risco do paciente, esses testes terão grande impacto no diagnóstico e na conduta desses indivíduos. Sem dúvida, esses novos kits de troponina deverão ser avaliados em um ambiente de prática clínica diária.

## CONFLITO DE INTERESSES

Rui Ramos é palestrante da AstraZeneca, GSK e Roche, e pesquisador da GSK, Bristol, Roche e Ely-Lilly. Antonio Carlos Camargo Carvalho é palestrante da AstraZeneca e GSK. Edson Stefanini é palestrante do Laboratório Sanofi-Aventis.

## REFERÊNCIAS

1. Ebashi S. Third component participating in the superprecipitation of "natural actomyosin". *Nature*. 1963;200:1010.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2525-38.
3. Bakshi TK, Choo MK, Edwards CC, Scott AG, Hart HH, Armstrong GP. Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. *Intern Med J*. 2002;32:520-5.
4. Landesberg G, Vesselov Y, Einav S, Goodman S, Spring CL, Weisman C. Myocardial ischemia, cardiac troponin, and long-term survival of high-cardiac risk critically ill intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2005;33:1281-7.
5. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med*. 2005;142:786-91.
6. Blich M, Sebbag A, Attias J, Aronson D, Markiewicz W. Cardiac troponin I elevation in hospitalized patients without acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2008;101:1384-8.
7. Tsung JS, Tsung SS. Creatine kinase isoenzymes in extracts of various human skeletal muscles. *Clin Chem*. 1986;32:1568-70.
8. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335:1342-9.
9. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115:e356-76.
10. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint

- European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-69.
11. Wu AH, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buchler KF, et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. *Clin Chem*. 1998;44:1198-208.
  12. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, Apple FS, Christenson RH, Dati F, et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem*. 2004;50:327-32.
  13. Schulz O, Kirpal K, Stein J, Bensch R, Berghöfer G, Schimke I, et al. Importance of low concentrations of cardiac troponins. *Clin Chem*. 2006;52:1614-5.
  14. Daniels LB, Laughlin GA, Clopton P, Maisel AS, Barret-Connor E. Minimally elevated cardiac troponin T and elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality in older adults: results from the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:450-9.
  15. Waxman DA, Hecht S, Schappert J, Husk G. A model for troponin I as a quantitative predictor of in hospital mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1755-62.
  16. Venge P, James S, Jansson L, Lindahl B. Clinical performance of two highly sensitive cardiac troponin I assays. *Clin Chem*. 2009;55:109-16.
  17. Kavsak PA, Newman AM, Lustig V, Mackae AR, Palomaki GE, Ko DT, et al. Long-term health outcomes associated with detectable troponin I concentrations. *Clin Chem*. 2007;53:220-7.
  18. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation*. 2007;116:1907-14.
  19. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation*. 2006;113:1958-65.
  20. Jaffe AS. Chasing troponin: how low can you go if you can see the rise? *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1763-4.
  21. MacRae AR, Kavsak PA, Lustig V, Bhargava R, Vanderaluis R, Palomaki GE, et al. Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association classification of myocardial infarction in epidemiology and clinical research studies. *Clin Chem*. 2006;52:812-8.
  22. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling RR, et al. Diagnostic Marker Cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99:1671-7.
  23. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjöld A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;148:574-81.
  24. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, DiPasquale G, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2000;140:917-27.
  25. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Heatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:478-85.
  26. Martinez MW, Babuin L, Syed IS, Feng DL, Miller WL, Mathew V, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a role for MRI? *Clin Chem*. 2007;53:995-6.
  27. Christiansen JP, Edwards C, Sinclair T, Armstrong G, Scott A, Patel H, et al. Detection of myocardial scar by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients with troponin-positive chest pain and minimal angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006;97:768-71.
  28. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steur S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361:858-67.
  29. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 2001;286:2405-12.
  30. Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, Sloan S, Murphy SA, Morrow DA. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. *Am Heart J*. 2009;158:386-91.
  31. Wu AH, Fukushima N, Puskas R, Todd J, Goix P. Development and preliminary clinical validation of a high sensitivity assay for cardiac troponin using a capillary flow (single molecule) fluorescence detector. *Clin Chem*. 2006;52:2157-9.
  32. Eggers KM, Jaffe AS, Lind L, Venge P, Liardahl B. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99<sup>th</sup> percentile for clinical decision-making. *Clin Chem*. 2009;55:85-92.

---

# MARCADORES BIOQUÍMICOS DE FUNÇÃO ENDOTELIAL E ESTRESSE OXIDATIVO

DENISE DE CASTRO FERNANDES<sup>1</sup>, FRANCISCO RAFAEL MARTINS LAURINDO<sup>1</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2010;20(2):182-94  
RSCESP (72594)-1854

Biomarcadores são essenciais para informação sobre diagnóstico, prognóstico e evolução de doenças e quase uniformemente são desenvolvidos a partir do conhecimento detalhado de mecanismos do processo fisiopatológico, sendo, no caso da aterosclerose ou doenças vasculares, geralmente ligados a função endotelial, inflamação, trombose, e estresse oxidativo. Como características essenciais, um biomarcador de uso clínico deve ser capaz de prever futuros eventos, proporcionar informação além da disponível a partir de algoritmos como o escore de Framingham sobre risco/prognóstico, e ser medido por ensaios baratos, padronizados, com baixa variabilidade, sem coleta especial de plasma ou de técnicas sofisticadas. Hoje existem inúmeros biomarcadores bem estabelecidos para risco vascular, e alguns novos têm se mostrado promissores e podem trazer importantes informações sobre a fisiopatologia de aterosclerose. Nesse sentido, este capítulo abordará alguns marcadores bioquímicos de função endotelial, bem como alguns biomarcadores estabelecidos e outros emergentes na predição de eventos ateroscleróticos em indivíduos aparentemente saudáveis, que, dessa forma, inclui a discussão de marcadores de inflamação e de estresse oxidativo. Algumas definições sobre o papel de espécies oxidantes em sistemas vasculares serão também revistas e definidas, já que se trata de uma área de intensos trabalhos científicos e evolução constante, cujo conhecimento é necessário para uma discussão mais profunda e crítica.

**Descritores:** Marcadores biológicos. Endotélio. Estresse oxidativo. Óxido nítrico. Aterosclerose.

## ENDOTHELIAL FUNCTION AND OXIDATIVE STRESS BIOMARKER

Biomarkers are essential to provide information on the diagnosis, prognosis and progression of diseases and are developed based on detailed understanding of pathophysiological process mechanisms, and in the case of atherosclerosis or vascular diseases, are usually related to endothelial function, inflammation, thrombosis, and oxidative stress. A biomarker for clinical use should be capable of predicting future events, providing information on risk/prognosis beyond those available from algorithms such as the Framingham score, and should be measured by low cost, standardized, low variability assays, without special plasma collection or sophisticated techniques. There are many available well-established biomarkers for vascular risk, and some new ones have shown promising results and may provide important information on the pathophysiology of atherosclerosis. Therefore, this chapter will address some biochemical markers of endothelial function as well as some emerging biomarkers to predict atherosclerotic events in apparently healthy subjects, including the discussion of biomarkers of inflammation and oxidative stress. Some definitions on the role of oxidative species in vascular systems are also reviewed and defined, since this is an area of intense scientific work and constant evolution, whose knowledge is required for further discussion and criticism.

**Descriptors:** Biological markers. Endothelium. Oxidative stress. Nitric oxide. Atherosclerosis.

---

<sup>1</sup> Laboratório de Biologia Vascular – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Denise de Castro Fernandes – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Bloco 2 – 9º andar – São Paulo, SP – CEP 05403-000

---

**B**iomarcadores são essenciais para informação sobre diagnóstico, prognóstico e evolução de doenças e quase uniformemente são desenvolvidos a partir do conhecimento detalhado de mecanismos do processo fisiopatológico. Desse modo, no caso da aterosclerose e praticamente em todas as doenças vasculares, os candidatos potenciais a biomarcadores capazes de melhorar a previsão de risco (Ta-

bela 1) têm focalizado em mecanismos ligados a função endotelial, inflamação, trombose e estresse oxidativo. Para ser útil em um contexto clínico, o biomarcador de interesse deve ser avaliado em vários estudos prospectivos quanto à capacidade de prever futuros eventos cardiovasculares. Os estudos retrospectivos são de valor limitado, pois entre vários vieses o biomarcador pode ter seus níveis aumentados em conse-

**Tabela 1 - Marcadores biofísicos e bioquímicos da função endotelial**

*Marcadores biofísicos da função endotelial:*

- Dilatação dependente do endotélio mediada pelo fluxo sanguíneo
- Pletismografia
- Angiografia biplanar quantitativa
- IMT da carótida
- Índice de pressão tornozelo-braquial

*Marcadores bioquímicos da função endotelial:*

**Ferramentas de pesquisa**

Marcadores inflamatórios

Proteína C-reativa

Amiloide sérica A

Moléculas de adesão (ICAM solúvel, E-selectina solúvel)

TNF-alfa

Interleucina-6

Mieloperoxidase

Glutationa peroxidase

Metaloproteinase de matriz-9

Estado redox

Isoprostanos

GSH/GSSG

Capacidade antioxidante do plasma

LDL oxidada

Expressão de receptores de LDL modificada (CD36, SRA)

Nitrosação da albumina

Produção de NO

Tetraidrobiopterina

L-arginina

L-ADMA

cGMP plasmático

NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> plasmáticos

Agregação plaquetária

Ativador de plasminogênio

Trombomodulina

**Com potencial de uso clínico próximo**

✓

✓

✓

✓

✓

✓

✓

✓

ADMA = dimetilarginina assimétrica; GSH = glutationa; GSSG = glutationa oxidada; ICAM = molécula de adesão intercelular; IMT = espessura íntima-média; LDL = lipoproteína de baixa densidade; NO = óxido nítrico; TNF-alfa = fator de necrose tumoral alfa.

quência, e não como causa, da doença. Para ser usado amplamente, o biomarcador deverá proporcionar informação independente sobre risco ou prognóstico além daquela disponível a partir de algoritmos de avaliação global, como o escore de Framingham. Ainda, o biomarcador deve ser de fácil mensuração em uma relação custo-benefício em ambientes ambulatoriais. Isso normalmente exige ensaios baratos e padronizados com baixa variabilidade, que não requerem coleta especial de plasma ou de técnicas sofisticadas. Embora não seja uma questão crítica para a predição de risco, o biomarcador terá mais aceitação se a redução do biomarcador levar à diminuição do risco vascular.

Atualmente existem diversos biomarcadores bem estabelecidos para risco vascular, e novos biomarcadores têm se mostrado promissores para atender esses critérios, apesar de poucos estarem prontos para a prática clínica. Com exceção da proteína C-reativa de alta sensibilidade, nenhum outro biomarcador apresentou valor aditivo maior ou superior no escore de risco de Framingham, e poucos são mensurados por ensaios comerciais com níveis adequados de padronização e precisão para o uso clínico. Entretanto, muitos desses novos biomarcadores podem fornecer importantes informações sobre a fisiopatologia da aterosclerose e servem como importantes ferramentas para pesquisa. Nesse sentido, serão aqui abordados alguns dos marcadores bioquímicos de função endotelial, alguns biomarcadores estabelecidos e outros emergentes na predição de eventos ateroscleróticos em indivíduos aparentemente saudáveis, portanto incluindo a discussão de marcadores de inflamação e de estresse oxidativo (Tabela 1). Algumas definições sobre o papel de espécies oxidantes em sistemas vasculares serão também revistas, já que se trata de uma área de intensos trabalhos científicos e evolução constante, cujo conhecimento é necessário para uma discussão mais profunda e crítica.

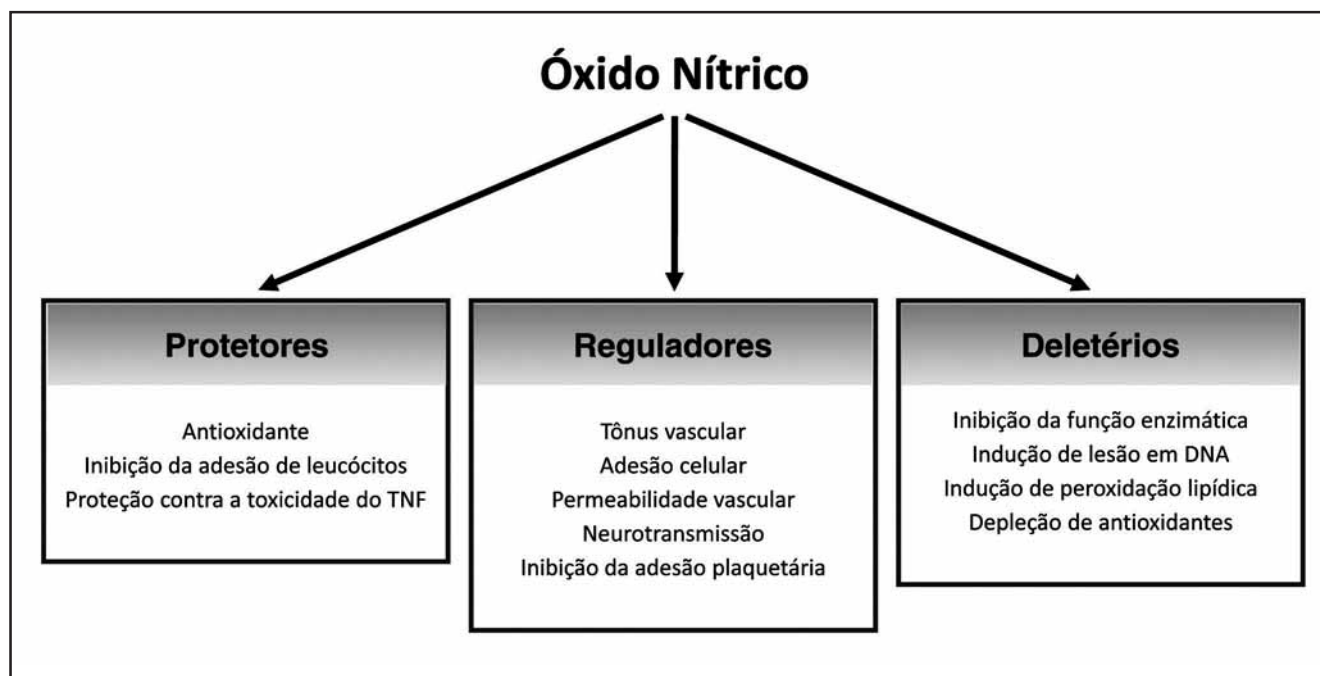
## SINALIZAÇÃO REDOX E MANUTENÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

O endotélio exerce papel primordial na proteção do vaso sanguíneo em condições fisiológicas, com respeito ao controle do tônus vascular, regulação negativa da proliferação e migração das células musculares lisas, inibição tônica da adesão de leucócitos e plaquetas, bem como supressão da ativação da cascata de coagulação. Entre os mediadores desses processos, tem particular destaque o óxido nítrico ( $\text{NO}$ ), identificado como principal fator relaxante derivado do endotélio na década de 1980.<sup>1</sup> Sua identificação como fator relaxante derivado do endotélio foi tão marcante que a vasodilatação dependente do endotélio é usualmente associada ao  $\text{NO}$

bioativo, apesar de existirem diversos outros mediadores capazes de dilatar o vaso (fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio, prostaciclina, bradicinina, etc.). O  $\text{NO}$  é um gás, portanto, com grande capacidade de difusão, especialmente em ambientes lipofílicos como membranas celulares, e apresenta uma característica crítica que lhe confere reatividade singular: é um radical livre. Dessa forma, o  $\text{NO}$  apresenta variada reatividade química e efeitos biológicos em múltiplos processos, que podem ser classificados como efeitos regulatórios, protetores, mas também em certos casos deletérios<sup>2</sup> (Figura 1). Vale a pena ressaltar que todos esses processos são intimamente relacionados à proteção ou à disfunção do endotélio.

Graças à identificação do radical livre  $\text{NO}$  como fator relaxante derivado do endotélio, bem como da caracterização do oxidante peróxido de hidrogênio (água oxigenada ou  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) como importante mediador de respostas iniciadas por fatores de crescimento, desenvolveu-se o conceito de sinalização redox, discutido a seguir. Essas duas espécies,  $\text{NO}$  e  $\text{H}_2\text{O}_2$ , são denominadas espécies reativas (RS), e podem ser derivadas de oxigênio ou nitrogênio (ROS ou RNOS). ROS ou RS são siglas que englobam radicais livres como o  $\text{NO}$  (radicais livres são espécies que apresentam um ou mais elétrons desemparelhados na última camada eletrônica; a notação do ponto caracteriza a molécula como tendo um elétron desemparelhado) e oxidantes não-radicalares derivados tanto do nitrogênio como do oxigênio, que é o caso do  $\text{H}_2\text{O}_2$ , formado a partir da redução por 2 elétrons do oxigênio molecular, o  $\text{O}_2$ . Enquanto o principal oxidante não-radicalar com função biológica é o  $\text{H}_2\text{O}_2$ , os principais radicais livres com função biológica são o  $\text{NO}$  (responsável pela manutenção do tônus vascular), o ânion radical superóxido ( $\text{O}_2^-$ ; precursor do  $\text{H}_2\text{O}_2$  em muitas vias de sinalização; formado a partir da redução por 1 elétron do  $\text{O}_2$ ) e o radical hidroxila ( $\text{OH}$ ; responsável por oxidações do DNA mitocondrial e genômico, associados, por exemplo, ao envelhecimento e à apoptose). Essas espécies estão descritas na Figura 2.

A produção de espécies reativas para fins de sinalização celular é mediada por enzimas que constitutivamente geram níveis relativamente baixos de ROS. Uma importante família de enzimas é a NADPH oxidase, sistemas enzimáticos multiméricos que são a fonte predominante de ROS em células vasculares.<sup>3</sup> O complexo NADPH oxidase produz continuamente concentrações nanomolares de superóxido, mas sua atividade pode ser aumentada por estímulos comuns, tais como angiotensina II, citocinas inflamatórias, e estímulos mecânicos. Dados experimentais indicam que esses baixos níveis de ROS em células vasculares, assim como altos níveis de ROS em leucócitos e células inflamatórias, contribuem em



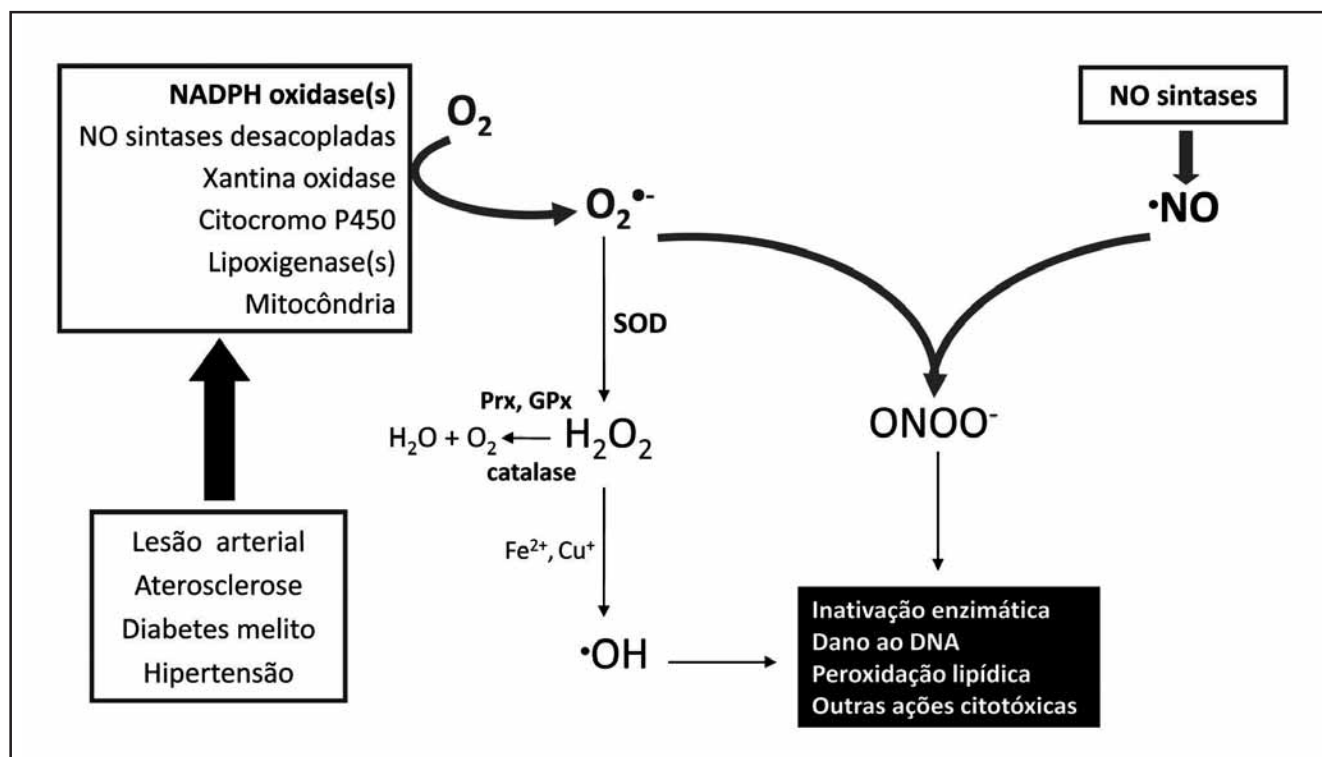
**Figura 1.** Efeitos biológicos e reatividade do óxido nítrico<sup>2</sup>.

muitos aspectos do processo aterosclerótico. Importante, o ânion radical superóxido reage com o radical  $\cdot\text{NO}$  em velocidade controlada somente pela difusão. Isso não só leva à perda dos efeitos benéficos do  $\cdot\text{NO}$  (por exemplo, vasodilatação, inibição da expressão de moléculas de adesão, inibição da adesão de plaquetas, prevenção da oxidação lipídica) (Figura 1), mas também resulta na formação do forte oxidante peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ) (Figura 2), particularmente quando a produção de óxido nítrico é excessiva. O peroxinitrito pode oxidar muitas biomoléculas, causar danos às membranas celulares, e nitrar tirosinas de diversas proteínas. Nesse caso, a nitração pode alterar a função catalítica de enzimas de fosforilação, formar substratos antigênicos, inibir a fosforilação de tirosinas, e alterar vias metabólicas. Além do peroxinitrito, proteínas podem ser nitradas pela formação do oxidante  $\cdot\text{NO}_2$  a partir da oxidação de nitrito via reações de peróxido de hidrogênio com peroxidases. Como ocorre o equilíbrio homeostático da produção de espécies reativas em sistemas biológicos, isto é, sem danos a biomoléculas? O conceito crucial para o entendimento da resposta para essa pergunta é de sinalização redox.

Com o entendimento da importância das RNOS na homeostase celular e endotelial, formalizou-se o conceito de sinalização redox como uma rede de transdução de sinal integrada por uma série de reações de transferência de elétrons (oxidações e reduções), que envolve radicais livres e oxidantes

não radiculares. No contexto biológico celular, transdução de sinal é a transformação de um sinal de natureza variada (mecânico, hormonal, farmacológico, autócrino, etc.) em um sinal químico intracelular. Dessa forma, espécies reativas são capazes de exercer as funções de segundos mensageiros intracelulares e, dessa forma, regulam diversas funções celulares. Uma característica crucial da sinalização redox é seu aspecto compartimentalizado (temporal e espacialmente), isto é, a produção de ROS com papel de segundos mensageiros é controlada enzimaticamente (por enzimas como o complexo NADPH oxidase), e a sinalização ocorre em microambientes celulares, tais como endossomos, cavéolas, frente de migração celular, etc. Essa característica restringe a produção de oxidantes a locais específicos tanto para maximizar sua ação em proteínas-alvo como para evitar reações colaterais indesejáveis. As evidências mais consistentes de sinalização redox envolvem ROS menos reativas (e, portanto, de maior tempo de meia-vida e difusibilidade) como superóxido,  $\text{H}_2\text{O}_2$  e óxido nítrico.<sup>4</sup>

Embora o endotélio tenha inúmeras funções, a disfunção endotelial é automaticamente associada à perda da vasodilatação dependente do endotélio, que é influenciada por vários fatores, além da biodisponibilidade do  $\cdot\text{NO}$ . Sob a óptica molecular, a homeostase endotelial é estreitamente governada (Figura 1) por reações de transferência de elétrons envolvendo radicais livres ou espécies relacionadas, equivalentes redutores ou metais de transição (como ferro, cobre, etc.).



**Figura 2.** Esquema simplificado de formação e reações de espécies reativas em sistemas vasculares. O ânion radical superóxido origina-se pela redução por 1 elétron do oxigênio ( $O_2 + 1e^- \rightarrow O_2^{\bullet-}$ ), e é produzido em concentrações baixas em condições normais por diversas fontes enzimáticas, sendo a principal na vasculatura, o complexo NADPH oxidase. Em situações fisiopatológicas (injúria arterial, aterosclerose, diabetes melito, hipertensão), ocorre aumento exacerbado da produção de superóxido por essas fontes. Uma vez formado, o superóxido pode ser dismutado para água e peróxido de hidrogênio ( $O_2^{\bullet-} + 1e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$ ) pela enzima superóxido dismutase (SOD); seu produto, peróxido de hidrogênio, um oxidante menos reativo, pode ser convertido a água e oxigênio ( $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ ) por diversas enzimas antioxidantes, como catalase, peroxirredoxinas (Prx) e glutatona peroxidase (GPx). Entretanto, se no meio onde o peróxido de hidrogênio for gerado houver metais reduzidos, pode ocorrer a reação de Fenton ( $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + \bullet OH + OH^-$ ), com a formação do potente oxidante radical hidroxila. Finalmente, o superóxido também pode reagir com o óxido nítrico, um radical livre, formando o oxidante peroxinitrito ( $O_2^{\bullet-} + \bullet NO \rightarrow ONOO^-$ ); essa reação é extremamente rápida e o peroxinitrito pode oxidar biomoléculas.

Portanto, a disfunção endotelial pode ser definida mais especificamente como uma disfunção na sinalização redox que mantém a homeostase do endotélio. Por outro lado, a produção excessiva, não-compensada ou descompartmentalizada de RNOS pode levar à perda dessa homeostasia. Os mecanismos pelos quais espécies químicas extremamente simples podem exercer efeitos celulares específicos e sofisticados têm sido intensamente estudados e podem depender da complexidade química dos alvos, especialmente de proteínas que contêm cisteínas reativas,<sup>5</sup> bem como de uma complexidade de subcompartimentos celulares e interação entre proteínas.

A definição clássica de estresse oxidativo como o desequilíbrio entre a produção de espécies oxidantes e os níveis de antioxidantes em favor daquela, levando à lesão biomo-

lecular, foi recentemente modernizada.<sup>6</sup> O conceito importante é de que o desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes pode gerar perda da homeostase redox não apenas por lesão a biomoléculas, mas principalmente por desequilíbrio nos alvos celulares que normalmente já são regulados por oxidação, redução e reações relacionadas.

Esses conceitos são importantes para o entendimento de marcadores da função endotelial discutidos a seguir, classificados em biofísicos, inflamatórios e de estresse oxidativo.

#### MARCADORES DA FUNÇÃO ENDOTELIAL: BIOFÍSICOS

As medidas de função endotelial por métodos biofísicos são, sem dúvida, as mais fidedignas de identificar disfunção



endotelial. Enquanto os outros marcadores, bioquímicos e de estresse oxidativo, somam evidências para compor um quadro de disfunção endotelial e permitem inferências mecanísticas, eles não são prova inequívoca de perda de função celular e de consequências fisiopatológicas específicas.

A vasodilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial é o método mais usado para o estudo da vasodilatação mediada pelo endotélio. Esse método faz uso da capacidade do *shear stress* (força tangencial de cisalhamento induzida pelo arraste do sangue) em ser o principal estímulo fisiológico para liberação de  $\text{NO}$  nas artérias de condutância. O aumento de *shear stress* é provocado, por sua vez, por uma hiperemia reativa secundária à vasodilatação arteriolar transitória induzida por liberação súbita de uma breve oclusão total proximal da artéria braquial. Esse método não é invasivo, quando apenas se baseia na medida ultrassonográfica do diâmetro da artéria braquial. É usualmente medido em tempo real em resposta ao aumento do fluxo e comparado a um estímulo submáximo induzido por nitrato sublingual (vasodilatador independente de endotélio). A hiperemia reativa ocorre após a oclusão da artéria por cerca de 5 minutos, em que os níveis de  $\text{O}_2$  caem e metabólitos parácrinos, como adenosina,  $\text{H}^+$  e EDHF, se acumulam no fluido intersticial e causam vasorrelaxamento periférico. Após a volta do fluxo sanguíneo na artéria, as concentrações aumentadas de  $\text{NO}$  e outros mediadores parácrinos imediatamente geram vasodilatação.

Paralelamente à medida de vasodilatação mediada pelo fluxo, a vasodilatação dependente do endotélio tem sido frequentemente medida na vasculatura do antebraço com uso de infusão intrabraquial de acetilcolina, principalmente para medidas da função das artérias de resistência (pletismografia). As duas técnicas são capazes de predizer eventos cardiovasculares ao apontar disfunção no vasorrelaxamento do endotélio.<sup>7</sup> Uma terceira técnica de investigação da vasodilatação dependente do endotélio é baseada na análise de onda de pulso e, embora ainda não existam dados suficientes para predição de doenças cardiovasculares por essa metodologia, a disfunção endotelial medida por análise de onda de pulso foi associada a doença arterial coronária, hiperlipidemia e risco de eventos baseado no escore de risco de Framingham.<sup>8</sup>

## MARCADORES DA FUNÇÃO ENDOTELIAL: INFLAMATÓRIOS

É crescente o número e o tipo de marcadores biológicos que abordam distintos aspectos de inflamação, trombose, e estresse oxidativo como potenciais ferramentas clínicas para predição de risco coronário. Entretanto, tais ferramentas ain-

da não foram incorporadas à prática clínica e revelam eventualmente importante percepção sobre a fisiopatologia da aterosclerose, podendo, portanto, ser excelentes ferramentas na pesquisa. Além disso, é possível que alguns marcadores biológicos venham a ser comprovados como úteis na demonstração da eficácia ou predição de relação custo-benefício de determinadas intervenções.<sup>9</sup> Assim, o conhecimento do processo inflamatório e dos respectivos marcadores na aterosclerose pode trazer informações importantes não só ao tratamento como também à prevenção da doença aterosclerótica.<sup>10</sup>

Os marcadores gerais mais importantes do processo inflamatório incluem proteína C-reativa, proteína amiloide sérica A e outros marcadores de fase aguda. Há também marcadores mais específicos do processo inflamatório vascular, como citocinas pró-inflamatórias séricas interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), mieloperoxidase, glutationa peroxidase, e moléculas de adesão (selectinas, molécula de adesão intercelular-1).<sup>11</sup> As síndromes coronárias agudas são acompanhadas de valores aumentados de marcadores como proteína C-reativa, amiloide sérica, IL-6, que se correlacionam de maneira direta com prognóstico adverso ligado a maior lesão isquêmica e/ou instabilidade da placa de ateroma.<sup>10</sup> Indivíduos aparentemente saudáveis também podem exibir valores aumentados de certos marcadores inflamatórios, que podem ser falsos positivos ou apresentar valor preditivo para eventos cardiovasculares futuros. Estudos epidemiológicos prospectivos indicaram risco cardiovascular aumentado associado a níveis basais elevados de citocinas como IL-6 e TNF-alfa, moléculas de adesão celular como ICAM-1 solúveis, selectina P e selectina E, e, ainda, marcadores de fase aguda, como proteína C-reativa, fibrinogênio e amiloide sérica A.<sup>10</sup> Destes, o valor da proteína C-reativa foi o mais bem caracterizado e, mesmo dentro de uma faixa normal, tem capacidade preditiva para o desenvolvimento de síndromes coronárias agudas.

Adicionando-se aos já conhecidos marcadores inflamatórios, recentemente, inúmeros estudos têm abordado a disfunção do endotélio vascular sob o ângulo da reparação, quantificando a proporção de células endoteliais progenitoras no sangue circulante. Estas foram descritas em modelos animais como importantes geradoras de novos vasos sanguíneos em condições patológicas. Em estudos clínicos recentes, o número de células endoteliais progenitoras circulantes demonstrou estar inversamente relacionado aos fatores de risco coronário.<sup>12</sup> Portanto, esses dados sugerem que a determinação de células endoteliais circulantes pode ter aplicabilidade clínica como marcador da reparação endotelial.

### **Proteína C-reativa**

A proteína C-reativa, um multímero de 5 subunidades de 23 kDa, é sintetizada principalmente no fígado e sua liberação é estimulada por IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias, mas também é produzida pelas células musculares lisas de artérias coronárias, preferencialmente em vasos ateroscleróticos. A proteína C-reativa pode afetar a expressão de moléculas de adesão, fibrinólise e disfunção endotelial. Um grande número de trabalhos sugere que mesmo pequenos aumentos de proteína C-reativa dentro da variação normal são preditivos de eventos vasculares futuros em indivíduos aparentemente saudáveis e assintomáticos e que as habilidades preditivas da proteína C-reativa parecem se estender também a pacientes com doenças vasculares preexistentes,<sup>13</sup> sem relação com mortalidade por doenças não-cardiovasculares ou desenvolvimento de doença inflamatória clássica. Muitos estudos têm demonstrado que a proteína C-reativa solúvel adiciona informação para prognóstico em todos os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) e em todos os níveis de risco determinado pelo escore de Framingham. No entanto, os níveis de proteína C-reativa não se correlacionam com lipídios. A avaliação conjunta de ambas as dosagens parece melhorar o prognóstico de risco. Indivíduos com níveis elevados de proteína C-reativa solúvel, mas com baixos níveis de LDL-colesterol, estão em maior risco absoluto para futuros eventos cardiovasculares que aqueles com níveis elevados de LDL mas com baixos níveis de proteína C-reativa. Além disso, os níveis de proteína C-reativa fornecem informação adicional de risco em todos os níveis da síndrome metabólica. Os pontos de corte atualmente recomendados para a proteína C-reativa no plasma são: < 1 mg/l para baixo risco, 1-3 mg/l para risco moderado, e > 3 mg/l para alto risco. A proteína C-reativa pode ser dosada no plasma por diversos ensaios validados, sensíveis e de baixo custo.

### **Amiloide sérica A**

Amiloide sérica A é um metabólito de fase aguda, produzido no fígado em resposta a diversos mediadores inflamatórios. Estudos recentes demonstraram que os níveis séricos elevados de amiloide sérica são um fator preditor importante de doença coronária, independentemente de outros fatores de risco.<sup>14</sup> Existem kits disponíveis comercialmente para quantificar amiloide sérica A no plasma.

### **Moléculas de adesão**

Por causa de seu papel central no recrutamento de células inflamatórias para os locais de desenvolvimento da placa de ateroma, as moléculas de adesão são indicadores

potenciais do estado da inflamação vascular. A relação entre níveis séricos das moléculas de adesão solúveis (ICAM, VCAM e P-selectina) e gravidade da doença aterosclerótica tem sido alvo de intensos estudos, porém ainda não há um consenso sobre sua utilidade na prática clínica.<sup>15</sup> Entretanto, a quantificação das formas solúveis ICAM, VCAM e P-selectina no plasma pode fornecer informações mecanísticas valiosas, e para isso existem kits comercialmente disponíveis.

### **Fator de necrose tumoral (TNF-alfa)**

O TNF-alfa é uma das primeiras citocinas liberadas no sítio de infecção, sendo um potente indutor de mecanismos de defesa imunológica e mediador do recrutamento leucocitário. Promove um estado pró-coagulante ao inibir a síntese da proteína C anticoagulante e incrementar a produção do fator tecidual do endotélio e monócitos.<sup>10</sup> O TNF-alfa pode induzir efeitos pró-inflamatórios ao se ligar a seus receptores, presentes na parte mais superficial da célula, a membrana celular. Ainda, como citocina primária, pode evocar todos os passos necessários para a infiltração de mais células da inflamação nos tecidos. Como essas células atraídas também são capazes de produzir e liberar TNF-alfa, deflagra-se assim um círculo vicioso e perpetuador, característico das doenças crônicas. Em pacientes com doença coronária que sofreram infarto agudo do miocárdio, observou-se aumento dos níveis séricos de TNF-alfa em correlação direta com o prognóstico,<sup>15</sup> sugerindo que TNF-alfa pode servir também como preditor de eventos agudos coronários e de descompensação dos pacientes com insuficiência cardíaca. A dosagem de TNF-alfa é realizada por ELISA, com kits comercialmente disponíveis.

### **Interleucina 6 (IL-6)**

IL-6 é membro da família de citocinas capazes de induzir as proteínas de fase aguda tipo II, e seus níveis séricos têm sido consistentemente descritos como elevados em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.<sup>15</sup> A associação dos níveis séricos de IL-6 com a evolução da doença aterosclerótica mostrou-se presente, por exemplo, em estudos relatando a elevação da IL-6 em pacientes com angina instável e sua relação com o prognóstico dos pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio.<sup>16</sup> Observa-se também que em estudos prospectivos como o *Physicians' Health Study*, voluntários saudáveis com valores basais de IL-6 no quartil superior apresentaram probabilidade 2,3 vezes maior de sofrer infarto agudo do miocárdio que os indivíduos com valores no quartil inferior,<sup>15</sup> sugerindo que a IL-6 pode exercer um papel como preditor de eventos coronários. A dosagem de IL-6 é feita com kits comercialmente disponíveis.

### Mieloperoxidase

A mieloperoxidase é uma enzima presente em células polimorfonucleares e que pode ser induzida em mononucleares, cuja principal função é catalisar a formação de ácido hipocloroso, a partir de peróxido de hidrogênio. Ao lado dessa importante função no sistema imune, níveis séricos de mieloperoxidase circulante correlacionam-se com a disfunção endotelial, além de terem valor prognóstico em pacientes com síndromes coronárias agudas.<sup>17</sup> Os níveis circulantes de mieloperoxidase são medidos no plasma por meio de ELISA, utilizando-se kits comercialmente disponíveis.

### Glutaciona peroxidase

A glutaciona peroxidase é uma enzima predominante responsável pela catálise do peróxido de hidrogênio e peróxidos lipídicos (Figura 2), e, por isso, é essencialmente um biomarcador de defesa antioxidante ao invés de estresse oxidativo. Em um estudo de 636 pacientes encaminhados para angiografia e avaliação de suspeita de doença coronária, níveis basais de glutaciona peroxidase eritrocitária-1 foram inversamente associados ao aumento do risco de eventos cardiovasculares durante acompanhamento de cinco anos.<sup>18</sup> A atividade da glutaciona peroxidase pode ser medida em hemácias através de ensaio enzimático por kit comercialmente disponível.

### Metaloproteinase da matriz 9

A metaloproteinase da matriz 9 é um membro da família de metaloproteinases que clivam fragmentos de colágeno e se localizam nas regiões ricas de células espumosas na placa aterosclerótica. Variações na expressão da metaloproteinase da matriz 9 foram relacionadas à presença e à gravidade da aterosclerose. Em modelos experimentais de aterosclerose, a degradação da matriz circundante do músculo liso promove migração das células musculares lisas, enquanto a expressão de metaloproteinase da matriz 9 resulta em desestabilização da placa. Esses dados sugerem um papel para metaloproteinase da matriz 9 em diversos estágios da aterosclerose. Resultados de estudos clínicos recentes demonstram associação da concentração de metaloproteinase da matriz 9 plasmática com aterosclerose coronária prematura, bem como com infarto do miocárdio e angina instável.<sup>19</sup>

## MARCADORES DA FUNÇÃO ENDOTELIAL: ESTRESSE OXIDATIVO

Existe um grande número de propostas de biomarcadores de estresse oxidativo, que contribuiriam até mesmo de forma desafiadora para o diagnóstico clínico. A preocupação técnica

é que geralmente biomarcadores de oxidação têm significativo risco de auto-oxidação (oxidação artefactual) e sua medição não pode ser feita facilmente em amostras armazenadas. Em outros casos (por exemplo, hidroperóxidos lipídicos, glutaciona), o analito a ser medido apresenta baixo tempo de meia-vida e é instável, exigindo, portanto, ensaio imediato ou diluição em tampão de preservação. Isso representa um desafio, já que muitos ensaios têm que ser realizados em horas ou dias. Outra questão importante é que a oxidação, como inflamação, quase certamente ocorre em várias condições, incluindo câncer, doenças imunológicas, asma, tabagismo, diabetes e envelhecimento. Assim, os marcadores elevados de oxidação quase certamente não são específicos para aterosclerose. Apesar dessas limitações, biomarcadores do estresse oxidativo têm potencial para desempenhar um papel importante na detecção clínica de risco.

Ainda não é possível medir um único biomarcador como indicação de estresse oxidativo, embora os níveis de biomarcadores de dano oxidativo a diversas biomoléculas diferentes geralmente aumentam paralelamente em tecidos/células submetidos a estresse oxidativo. Existe grande dificuldade em se medir marcadores de danos oxidativos, já que biomoléculas modificadas são metabolizadas rapidamente. Por exemplo, os níveis de base de DNA oxidado a 8-hidróxi-deoxiguanosina (8-OHdG) são um equilíbrio de estado estacionário entre a taxa de oxidação da guanosina e a taxa de remoção de lesões por mecanismos de reparo do DNA. Um paralelo com proteínas é a remoção de proteínas oxidadas pelo sistema proteasoma. Portanto, as extensões de dano oxidativo bem como o período em que há “alta” concentração dos biomarcadores de tais danos variam muito.<sup>20</sup> Por exemplo, em indivíduos saudáveis não se observou correlação entre os níveis de isoprostanos plasmáticos, o mais estudado biomarcador de oxidação lipídica, e produtos de dano oxidativo do DNA.<sup>21</sup>

A maioria das espécies reativas apresenta baixo tempo de meia-vida (da ordem de nanossegundos) e baixa concentração, tornando impossível sua detecção diretamente. Há algumas exceções, como o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (cujos dados para associar seus níveis na urina com estresse oxidativo ainda são insatisfatórios), e talvez o <sup>•</sup>NO, já que os níveis plasmáticos de nitrito foram sugeridos como medida indireta da síntese de <sup>•</sup>NO endotelial vascular, apesar do fato de o nitrito ser rapidamente oxidado a nitrato *in vivo*.<sup>22</sup> Além disso, os níveis urinários ou plasmáticos de nitrato podem refletir, além da produção endógena de <sup>•</sup>NO, a ingestão de nitrato pela dieta, bem como (em menor grau) nitrato oriundo do metabolismo bacteriano no intestino.

Em suma, há duas estratégias indiretas para se medir espécies oxidantes: identificação do dano secundário a biomo-

léculas; e mensuração do estado redox, tal como a relação de glutathiona (GSH/GSSG) em extratos de tecidos, e capacidade antioxidante total em fluidos corporais. No caso de marcadores em indivíduos, é possível elencar algumas modificações oxidativas em biomoléculas passíveis de detecção em células separadas no plasma (eritrócitos e polimorfos nucleares), mas o principal enfoque será nas medidas de estado redox/marcadores de estresse oxidativo em fluidos como plasma e urina. A oxidação da LDL foi abordada em outro artigo e não será aqui discutida.

### Medida do estado redox (razão GSH/GSSG)

A glutathiona (GSH) intracelular é um importante antioxidante que ajuda a eliminar peróxidos e outros oxidantes. A glutathiona oxidada, em forma de dissulfeto (GSSG), é formada durante a reação da enzima glutathiona peroxidase com o peróxido de hidrogênio ou por uma reação direta da GSH com peroxinitrito e outros oxidantes. A medida de glutathiona reduzida e oxidada liberada para o plasma é possivelmente o mais confiável marcador de estresse oxidativo *in vivo*. Ainda, a partir do equilíbrio de estado estacionário de GSH e GSSG pode-se expressar o estado redox em mV (para o par GSH/GSSG), utilizando-se a equação de Nernst. Estudos demonstram que o estado redox do par GSH/GSSG no plasma apresenta pouca variação, mas há evidências de aumento progressivo (portanto, oxidação do par GSH/GSSG) com o processo de envelhecimento a partir dos 45 anos, assim como diabetes tipo 2, certas quimioterapias, e tabagismo.<sup>23</sup> Além desse par redox, o par cisteína/cistina (Cys/CySS) compõe um *pool* antioxidante importante no plasma, e pode modular eventos celulares como velocidade de proliferação em meio de cultura e resistência a apoptose.<sup>23</sup> A cisteína é precursora da glutathiona, muitas vezes sendo o fator limitante para a síntese de GSH. A forma predominante de Cys no plasma é a forma oxidada dissulfeto, cistina (CySS), e o estado redox plasmático do par Cys/CySS (cerca de 80 mV) é consideravelmente mais oxidado que o estado redox de GSH/GSSG (cerca de 140 mV).<sup>24</sup>

Em trabalho recente, Ashfaq et al.<sup>25</sup> demonstraram que o estado redox do par GSH/GSSG, medido no plasma de indivíduos saudáveis, é um preditor independente da presença de aterosclerose precoce, por correlacionar-se ao risco de Framingham. Ainda, a espessura íntima-média da carótida teve estreita correlação com o par GSH/GSSG, porém não com o par cisteína/cistina, sugerindo importante papel na aterogênese do estado redox intracelular e não extracelular. Dessa forma, a medida do par GSH/GSSG pode ajudar na identificação precoce de indivíduos assintomáticos em risco de doença aterosclerótica.

A medida de GSH/GSSG (e Cys/CysSS) no plasma é realizada por cromatografia líquida com detecção eletroquímica ou detecção por fluorescência se as amostras forem derivatizadas.<sup>24</sup> Existem kits comerciais que permitem a quantificação por fluorescência do par GSH/GSSG, que têm mostrado resultados confiáveis e reprodutíveis.

### Capacidade antioxidante do plasma

A medida da capacidade antioxidante pode ser realizada com diversos protocolos, e em fluidos como plasma ou soro. Trata-se basicamente da análise comparativa de inibição pela amostra biológica da oxidação em sistema oxidante *in vitro*. Dependendo do método utilizado para medir, a capacidade antioxidante total refletirá principalmente as contribuições do ácido úrico, do ácido ascórbico e, às vezes, dos grupos tiol (-SH) da albumina,<sup>14</sup> que são os principais antioxidantes presentes no plasma humano. Dessa forma, se caem os níveis plasmáticos de albumina, a capacidade antioxidante do plasma diminuirá; portanto, os dados obtidos por essa metodologia devem ser interpretados com cautela. Ainda, a capacidade antioxidante do plasma pode ser influenciada pela dieta, uma vez que o consumo de determinados alimentos pode produzir mudanças nos níveis plasmáticos de ascorbato ou urato.<sup>14</sup> Uma limitação intrínseca dessa técnica é analisar essencialmente apenas os antioxidantes presentes na fase aquosa e não na fase lipídica do meio. Essa limitação tem sido reduzida, mas não eliminada, por melhorias metodológicas (por exemplo, *oxygen radical absorbance capacity* – ORAC).

### Modificações oxidativas em biomoléculas

#### Isoprostanos

A peroxidação lipídica tem sido e continua a ser um dos indicadores mais amplamente utilizados da formação de oxidantes *in vitro* e *in vivo*. Infelizmente, muitas das metodologias utilizadas para detecção de peroxidação lipídica na urina, plasma sanguíneo ou tecido são inespecíficas, baseando-se na detecção de moléculas que reagem com o ácido tiobarbitúrico (TBA-reativos), tais como o malondialdeído ou outros aldeídos reativos gerados a partir da decomposição dos produtos de peroxidação lipídica.<sup>26</sup> Além disso, é bem sabido que uma variedade de diferentes substâncias bio-orgânicas (por exemplo, ácidos biliares, carboidratos, ácidos nucleicos, alguns antibióticos e aminoácidos) reage com o tiobarbitúrico em diferentes graus, tornando esse método sensível, mas não específico.<sup>20</sup> A descoberta dos F2-isoprostanos por Morrow et al.<sup>27</sup>, em 1990, trouxe uma nova dimensão na investigação peroxidação lipídica radicais livres, pois esses compostos são formados pela oxidação não-enzimática do ácido araquidônico, cuja detecção

por espectrometria de massas é uma medida confiável relativamente livre de artefatos em potencial.

O aumento dos níveis de isoprostanos tem sido observado em condições humanas associadas ao estresse oxidativo, incluindo circulação extracorpórea, angioplastia e diabetes.<sup>28</sup> Em pacientes hiperglicêmicos, os níveis de isoprostanos plasmáticos são fortemente relacionados aos níveis de glicose plasmática.<sup>29</sup> A medida de isoprostanos também tem sido utilizada para estudar os efeitos sobre a peroxidação lipídica da suplementação de dietas com antioxidantes; embora os níveis urinário e plasmático de isoprostanos tenham respondido à suplementação com antioxidantes em alguns estudos,<sup>30</sup> em geral as respostas são limitadas ou inexistentes em indivíduos saudáveis, indicando nesse caso que a peroxidação lipídica é pouco afetada pela suplementação com antioxidantes. Valores elevados de isoprostanos encontrados em pacientes obesos e hipercolesterolêmicos evidenciam que essas condições estão associadas a índices elevados de peroxidação lipídica. Isso é consistente com a visão de que peroxidação lipídica é um importante fator para doenças cardiovasculares e pode ajudar a explicar por que a perda de peso e as estatinas diminuem eventos cardiovasculares.<sup>30</sup> Uma questão importante para qualquer marcador biológico é o coeficiente de variação entre os ensaios da mesma amostra e entre amostras retiradas dos mesmos indivíduos em momentos diferentes. Há evidência de que os níveis de isoprostanos variam conforme a hora do dia e de dia para dia, por razões técnicas, e possivelmente porque ocorrem variações instantâneas no estresse oxidativo, que devem ser levadas em conta (revisto por Halliwell e Whiteman<sup>20</sup>).

Isoprostanos podem ser medidos em qualquer fluido corpóreo, mas, como em qualquer análise de biomoléculas oxidadas, a interpretação dos dados deve ser cuidadosa. Os isoprostanos são hidrolisados de sua forma esterificada em fosfolípidos de membrana e lipoproteínas para sua forma livre pela ação de enzimas (fosfolipase A<sub>2</sub> e acetil hidrolase de fator ativador de plaquetas), e, uma vez liberados, são rapidamente metabolizados ou excretados. O passo limitante parece ser a velocidade de hidrólise de F2-isoprostanos.<sup>31</sup> Além disso, a distribuição dos F2-isoprostanos é específica para certas lipoproteínas, então sugere-se cuidadosa análise inicial para escolha do tempo ideal para coleta de amostras, bem como comparação entre plasma e urina.<sup>31</sup> De qualquer forma, a medida de F2-isoprostanos é considerada padrão de referência das medições de peroxidação lipídica. Há kits comerciais disponíveis para medida de F2-isoprostanos e seus metabólitos, mas eles ainda precisam de validação adequada (comparando-se aos métodos de espectrometria de massas) para seu uso tornar-se corriqueiro.

### *Proteínas nitradas*

Dentre os diversos aminoácidos suscetíveis à oxidação, o mais potencialmente útil para identificação e quantificação é a tirosina modificada (por exemplo, nitrotirosina, clorotirosina e bromotirosina). Algumas dessas tirosinas modificadas podem ser medidas em fluidos biológicos. Um exemplo interessante é a ditirosina, que, por não ser aparentemente metabolizada, pode se tornar um futuro biomarcador para uso em urina humana.<sup>32</sup> A modificação mais estudada da tirosina é a nitração (3-nitrotirosina), que pode ser medida na urina ou plasma por cromatografia e espectrometria de massas, e em tecidos é frequentemente identificada por imunomarcação. A maior crítica aos métodos que quantificam essas modificações em amostras biológicas refere-se à manipulação da amostra, que vai desde o momento de coleta e armazenamento até o momento da análise. Em todas essas etapas pode ocorrer nitração artefactual. Em geral, quanto mais preciso o método usado, detecta-se menor nível de 3-nitrotirosina em material humano.<sup>20</sup> Mas a medida de tirosina oxidada pode ser um biomarcador de danos a biomoléculas por espécies reativas, com a utilização de técnicas sensíveis e controles adequados: por exemplo, em pacientes hipercolesterolêmicos, a gravidade da doença da artéria coronária correlacionou-se a maiores níveis plasmáticos de nitrotirosina, e o tratamento com estatina diminuiu os níveis de nitro-, cloro- e ortotirosina.<sup>33</sup> Além das técnicas de rotina sofisticadas, existem kits de ELISA comerciais para detecção de 3-nitrotirosina em amostras biológicas.

### *Oxidação de bases de DNA*

A melhor medida de base de DNA oxidada que se tem atualmente é de 8OHdG, que pode ser realizada em urina, por cromatografia seguida de espectrometria de massas, mas também por kits comerciais que parecem confiáveis, apesar de darem valores algumas vezes mais altos. É importante atentar que os níveis de 8OHdG podem não somente refletir os níveis de guanosina hidroxilada removida do DNA pelas enzimas de reparo, mas também da degradação de dGTP oxidado, uma das bases precursoras do DNA. Em indivíduos fumantes, o aumento dos níveis de 8OHdG foram associados a maior risco de carcinogênese, e em pacientes hipertensos encontrou-se maior quantidade de 8OHdG de DNA extraído de sangue e células mononucleares.<sup>9</sup>

### **Dimetilarginina assimétrica: um possível marcador da função endotelial?**

A dimetilarginina assimétrica (ADMA) é um inibidor competitivo endógeno da óxido nítrico sintase (eNOS) e tem sido considerada importante mediadora da disfunção endotelial. Sua concentração é mantida por meio do equilíbrio entre sua

formação, por enzimas denominadas arginina metiltransferases (PRTMs), e sua conversão a citrulina e dimetilamina pela enzima dimetilarginina dimetilamino hidrolase (DDAH). A concentração da ADMA em indivíduos saudáveis varia entre 0,4  $\mu\text{M}$  e 0,6  $\mu\text{M}$ , enquanto em condições patológicas pode chegar a 5  $\mu\text{M}$ .<sup>34</sup> Os experimentos iniciais que mostraram o papel fisiológico da ADMA como controladora dos níveis de NO bioativo foram realizados por Vallance et al.<sup>35</sup> A infusão intra-arterial de ADMA em voluntários saudáveis causou uma queda no fluxo sanguíneo do antebráço de forma dose-dependente, parcialmente compensada pela infusão simultânea de arginina. No mesmo estudo, injeções de ADMA em cobaias, que aumentaram a concentração plasmática de ADMA em nove vezes, causaram aumento da pressão arterial sistólica (~ 15%). Em homens saudáveis, a infusão intravenosa de ADMA capaz de elevar a concentração plasmática em até três vezes aumentou a resistência vascular sistêmica em ~ 24% e prejudicou a resposta cardíaca ao exercício físico.<sup>36</sup>

Há trabalhos que mostram associação positiva entre os níveis plasmáticos de ADMA e colesterol, razão colesterol total/colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL); entretanto, uma possível redução da concentração de ADMA pelo uso de estatinas não está clara.<sup>37</sup> No entanto, a função endotelial pode ser melhorada em resposta às estatinas conforme a concentração basal de ADMA plasmática: o tratamento com sinvastatina (40 mg/dia, 21 dias) não aumentou a função endotelial em indivíduos saudáveis com altas concentrações de ADMA ( $0,56 \pm 0,06 \frac{1}{4}\text{mol/l}$ ), enquanto observou-se melhora da função endotelial nos indivíduos com baixos níveis de ADMA ( $0,29 \pm 0,05 \frac{1}{4}\text{mol/l}$ ). Esse resultado interessante sugere que a ADMA pode ser capaz de bloquear os chamados efeitos pleiotrópicos das estatinas, que incluem super-regulação da eNOS.<sup>38</sup> Assim, a capacidade de resposta de um indivíduo para as estatinas pode ser pré-determinada pela sua concentração plasmática de ADMA, e sugere um papel mais complexo para ADMA. Recente estudo de nosso laboratório em pacientes com insuficiência coronária idealmente medicados (estatinas, inibidores de angiotensina, aspirina) mostrou papel importante e único da quantificação plasmática de ADMA como índice sensível a efeitos de intervenção por três meses com distintos tipos de dieta prudente. Em contraste, vários outros índices, tais como LDL oxidada, glutathione, mieloperoxidase, moléculas de adesão e mesmo a função endotelial vasodilatadora não foram indicadores sensíveis nesses pacientes.<sup>39</sup>

A técnica mais adequada para quantificação de ADMA em plasma humano (e separação de outros metabólitos, como seu isômero dimetilarginina simétrica) é a cromatografia líquida apenas ou seguida de espectrometria de massas, que

permitem também a quantificação na mesma análise de arginina e dimetilarginina simétrica. Há ainda a disponibilidade de kits comerciais (ELISA), que quantificam somente ADMA, mas os resultados obtidos têm superestimado a concentração de ADMA, comparativamente aos valores obtidos pelas outras técnicas.<sup>37</sup>

## **TERAPIA ANTIOXIDANTE NA MELHORA DA FUNÇÃO ENDOTELIAL E DE INDICADORES DE INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO**

Apesar das fortes evidências em prol do papel pró-aterogênico de espécies oxidantes, estudos de suplementação com antioxidantes (principalmente ácido ascórbico) têm demonstrado geralmente ineficiência na redução de eventos coronários. Os resultados negativos podem ser, em parte, pela ausência de um marcador de estresse oxidativo que permita a orientação terapêutica para os indivíduos apropriados bem como a eficácia do tratamento a ser seguido. Nesse contexto, a identificação de um marcador de fácil medida e precisão de estresse oxidativo será extremamente útil em estudos futuros de terapêutica antioxidante para aterosclerose. Mas uma explicação mais complexa, e possivelmente mais adequada, refere-se a uma nova abordagem da definição de antioxidantes.

No contexto de um estado da arte de sinalização redox como um evento compartimentalizado e modular,<sup>40</sup> antioxidantes devem ser definidos como qualquer intervenção farmacológica ou molecular capaz de contribuir para a manutenção da compartimentalização/modularidade da sinalização redox e/ou que previna ou atenuie sinalização colateral secundária em outros microambientes. Portanto, as intervenções terapêuticas antioxidantes devem ter objetivos muito mais amplos que simplesmente manter um balanço menos oxidante no ambiente celular, mas sim objetivar a preservação da compartimentalização/modularidade da sinalização redox.<sup>40</sup> Atualmente, terapias antioxidantes estão baseadas somente nas propriedades de reação com espécies oxidantes, principalmente radicais livres,<sup>41</sup> e a compartimentalização dos antioxidantes é essencialmente negligenciada.<sup>42</sup> Possivelmente os novos paradigmas da terapia antioxidante terão que envolver uma série de intervenções convergentes, sendo até mesmo algumas de caráter não redox. Avanços nesse sentido podem ser observados em intervenções com miméticos para restrição calórica<sup>43</sup> e compostos naturais capazes de desencadear resposta hormética<sup>44</sup>. De forma interessante, observou-se que o uso de vitaminas (como alfatocofeol e ascorbato) pode anular os efeitos potencialmente benéficos do exercício, possivelmente por meio da inibição dos mecanismos mito-horméticos.<sup>45</sup>

## CONCLUSÃO

Uma análise criteriosa da função endotelial se dá pela combinação de ensaios biofísicos e bioquímicos (marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo), que não são excludentes, mas sim complementares. É importante notar que a identificação desses marcadores é complementar e aditiva à detecção de disfunção endotelial. Existe uma série de candidatos a biomarcadores de estresse oxidativo, porém somente uma minoria tem demonstrado capacidade de prever o risco de doenças cardiovasculares, em comparação com informações disponíveis a partir de ferramentas de avaliação global, como o índice de risco de Framingham, e ainda não há nenhuma evidência de que a redução específica em qualquer um desses novos biomarcadores acarretará menor risco vascular. Esses novos biomarcadores também poderão contribuir para demonstrar a eficácia de terapias, além de possibilitar um conhecimento mais profundo dos mecanismos bioquímicos e fisiológicos envolvidos em pacientes cardiovasculares. Possivelmente não surgirá um único biomarcador que proporcione informações adequadas para todos os cenários clínicos, mas sim uma análise de diversos biomarcadores, escolhidos conforme a necessidade da aplicação clínica. Vale notar que sempre que se escolher um ou mais biomarcadores para ensaios clínicos, é imprescindível entender como os métodos analíticos funcionam e quais são suas vantagens e limitações, para uma análise dos resultados crítica e adequada.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-6.
2. Wink DA, Mitchell JB. Chemical biology of nitric oxide: Insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Radic Biol Med*. 1998;25:434-56.
3. Lassègue B, Griendling KK. NADPH Oxidases: functions and pathologies in the vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:653-61.
4. Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat Chem Biol*. 2008;4:278-86.
5. Forman HJ, Fukuto JM, Torres M. Redox signaling: thiol chemistry defines which reactive oxygen and nitrogen species can act as second messengers. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287:C246-56.
6. Jones EP, Sies H. Oxidative stress. In: Fink G (editor). *Encyclopedia of stress*. 2<sup>nd</sup> ed. San Diego: Elsevier; 2007. p. 45-8.
7. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoi-an JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*. 2002;105:1567-72.
8. Lind L, Fors N, Hall J, Marttala K, Stenborg A. A comparison of three different methods to evaluate endothelium-dependent vasodilation in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2368-75.
9. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*. 2004;109:IV6-19.
10. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
11. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3<sup>rd</sup>, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
12. Rosenzweig A. Endothelial progenitor cells. *N Engl J Med*. 2003;348:581-2.
13. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290:932-40.
14. Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, Ridker PM, Kelsey SF, Shaw LJ, et al. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation*. 2004;109:726-32.
15. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002;252:283-94.
16. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*. 1996;94:874-7.
17. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH, et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2004;110:1134-9.
18. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, Hafner G, Tiret L, et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2003;349:1605-13.
19. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M,

- Hafner G, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;107:1579-85.
20. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol*. 2004;142:231-55.
21. England T, Beatty E, Rehman A, Nourooz-Zadeh J, Pereira P, O'Reilly J, et al. The steady-state levels of oxidative DNA damage and of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) are not correlated in healthy human subjects. *Free Radic Res*. 2000;32:355-62.
22. Kelm M, Preik-Steinhoff H, Preik M, Strauer BE. Serum nitrite sensitively reflects endothelial NO formation in human forearm vasculature: evidence for biochemical assessment of the endothelial L-arginine-NO pathway. *Cardiovasc Res*. 1999;41:765-72.
23. Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8:1865-79.
24. Jones DP. Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance. *Methods Enzymol*. 2002;348:93-112.
25. Ashfaq S, Abramson JL, Jones DP, Rhodes SD, Weintraub WS, Hooper WC, et al. The relationship between plasma levels of oxidized and reduced thiols and early atherosclerosis in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1005-11.
26. Pryor WA, Stanley JP, Blair E. Autoxidation of polyunsaturated fatty acids: II. A suggested mechanism for the formation of TBA-reactive materials from prostaglandin-like endoperoxides. *Lipids*. 1976;11:370-9.
27. Morrow JD, Hill KA, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ 2<sup>nd</sup>. A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a noncyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:9383-7.
28. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286:R431-444.
29. Sampson MJ, Gopaul N, Davies IR, Hughes DA, Carrier MJ. Plasma F2 isoprostanes: direct evidence of increased free radical damage during acute hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:537-41.
30. Morrow JD. Is oxidant stress a connection between obesity and atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:368-70.
31. Halliwell B, Lee CY. Using isoprostanes as biomarkers of oxidative stress: some rarely-considered issues. *Antioxid Redox Signal*. 2010;13:145-56.
32. Davies MJ, Fu S, Wang H, Dean RT. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Radic Biol Med*. 1999;27:1151-63.
33. Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, et al. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation*. 2003;108:426-31.
34. Kielstein JT, Simmel S, Bode-Böger SM, Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Haller H, et al. Subpressor dose asymmetric dimethylarginine modulates renal function in humans through nitric oxide synthase inhibition. *Kidney Blood Press Res*. 2004;27:143-7.
35. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339:572-5.
36. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1455-9.
37. Blackwell S. The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine. *Ann Clin Biochem*. 2010;47:17-28.
38. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998;97:1129-35.
39. Thomazella MC. Efeito da dieta tipo mediterrânea na função endotelial e inflamação na aterosclerose: estudo comparativo com a dieta TLC ("Therapeutic Lifestyle Changes", do NCEP-ATP III). [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2010.
40. Fernandes DC, Bonatto D, Laurindo FR. The evolving concept of oxidative stress. In: Sauer H, Shah A, Laurindo FRM (editors). *Studies on cardiovascular disorders*. New York: Springer Science + Business Media; 2010 (Serie. Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice). (in press).
41. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295:C849-868.
42. Kemp M, Go YM, Jones DP. Nonequilibrium thermodynamics of thiol/disulfide redox systems: a perspective on redox systems biology. *Free Radic Biol Med*. 2008;44:921-37.
43. Oliveira GA, Tahara EB, Gombert AK, Barros MH, Kowaltowski AJ. Increased aerobic metabolism is essential for the beneficial effects of caloric restriction on yeast life span. *J Bioenerg Biomembr*. 2008;40:381-8.
44. Howitz KT, Sinclair DA. Xenohormesis: sensing the chemical cues of other species. *Cell*. 2008;133:387-91.
45. Ristow M, Zarse K, Oberbach A, Klötting N, Birringer M, Kiehnopf M, et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:8665-70.



---

# MARCADORES GENÉTICOS COMO BIOMARCADORES: HIPERTROFIA CARDÍACA COMO EXEMPLO

JÚLIA DAHER CARNEIRO MARSIGLIA<sup>1</sup>, JOSÉ EDUARDO KRIEGER<sup>1</sup>, ALEXANDRE DA COSTA PEREIRA<sup>1</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2010;20(2):195-205  
RSCESP (72594)-1855

A hipertrofia do ventrículo esquerdo constitui um dos mais poderosos fatores de risco independentes para morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes de alto risco e na população geral. No mesmo nível de pressão arterial, alguns indivíduos desenvolvem hipertrofia do ventrículo esquerdo enquanto outros não o fazem, indicando uma suscetibilidade genética a essa condição. A hipertrofia do ventrículo esquerdo pode ser primária em doenças como cardiomiopatia hipertrófica ou, ao menos em parte, como um mecanismo compensatório para ativação crônica neuro-humoral e carga hemodinâmica anormal, sendo considerada uma adaptação estrutural do coração. O aumento da espessura da parede reduz o estresse na parede e mantém o desempenho cardíaco na presença do aumento da carga mecânica. Estudos recentes sugerem a existência de marcadores de suscetibilidade à hipertrofia em diversos genes, como o da enzima conversora de angiotensina, do angiotensinogênio, dos receptores tipos 1 e 2 da angiotensina II, da aldosterona sintetase, do receptor ativado da proliferação de peroxissomo e da subunidade β3 da proteína G. Por se tratar de uma característica que envolve múltiplos fatores ambientais, comportamentais e genéticos, o estudo da hipertrofia do ventrículo esquerdo é um desafio, mas o conhecimento das bases moleculares e genéticas da hipertrofia do ventrículo esquerdo pode contribuir com um entendimento mais acurado da patogênese dessa condição e oferece um futuro promissor para seu tratamento e prevenção.

**Descritores:** Hipertrofia ventricular direita/mortalidade. Marcadores biológicos. Cardiomiopatia hipertrófica/terapia/prevenção & controle.

## GENETIC MARKERS AS BIOMARKERS: CARDIAC HYPERTROPHY AS AN EXAMPLE

Left ventricular hypertrophy is one of the strongest independent risk factors for cardiovascular morbidity and mortality in high risk patients and the general population. At the same blood pressure level, some individuals develop left ventricular hypertrophy while others do not, indicating a genetic susceptibility to this condition. Left ventricular hypertrophy may be primary in diseases such as hypertrophic cardiomyopathy or it may be partially due to a compensatory mechanism for chronic neurohumoral activation and abnormal hemodynamic load, considered as a structural adaptation of heart. Increased wall thickness reduces wall stress and maintains cardiac performance in the presence of increased mechanical load. Recent studies suggest the existence of markers of susceptibility to hypertrophy in several genes such as angiotensin converting enzyme, angiotensinogen, angiotensin II type 1 and type 2 receptors, aldosterone synthetase, peroxisome proliferator-activated receptor and G-protein β3 subunit. Since it involves multiple environmental, behavior and genetic factors, the study of left ventricular hypertrophy is a challenge. However, the knowledge of molecular and genetic bases of left ventricular hypertrophy may contribute to a more accurate understanding of the pathogenesis of this condition and offers a promising future for its treatment and prevention.

**Descriptors:** Hypertrophy, right ventricular/mortality. Biological markers. Cardiomyopathy, hypertrophic/therapy/prevention & control.

---

<sup>1</sup> Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Alexandre da Costa Pereira – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – São Paulo, SP – CEP 05403-900

---

**A** hipertrofia do ventrículo esquerdo constitui um dos mais poderosos fatores de risco independentes para morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes de alto risco e na população geral.<sup>1-3</sup> Sua etiologia heterogênea resulta de interações complexas entre fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida, sendo a hipertensão e a obesidade os principais determinantes para essa condição cardiovascular.<sup>4</sup> É interessante notar que a manifestação tanto da hipertensão como da obesidade é parcialmente relacionada com a predisposição genética. Há evidência de que a massa do ventrículo esquerdo exibe considerável variabilidade em sujeitos em que fatores ambientais e de predisposição foram comparáveis, sugerindo um componente herdado substancial para o desenvolvimento da hipertrofia do ventrículo esquerdo.<sup>5</sup> Em particular, estudos com gêmeos indicaram que mais de 50% da variabilidade da pressão arterial e 70% da variabilidade índice de massa corporal podem ser determinadas por fatores herdados.<sup>6,7</sup> Da mesma forma, existe crescente evidência de estudos com gêmeos jovens em que a espessura ou a massa do ventrículo esquerdo apresentam variância mínima em sujeitos com perfil genético idêntico.<sup>6,8-11</sup> Ainda, recentes análises do Framingham Heart Study documentaram significativa correlação intraclasse da massa do ventrículo esquerdo em parentes de primeiro grau e identificou um pequena, mas discernível, proporção dessa variância como sendo decorrente da hereditariedade.<sup>12</sup> Além disso, existe considerável variabilidade interindividual na resposta do coração à hipertensão. No mesmo nível de pressão arterial, alguns indivíduos desenvolvem hipertrofia do ventrículo esquerdo enquanto outros não o fazem, indicando suscetibilidade genética a essa condição.<sup>13</sup>

## FISIOPATOLOGIA DA HIPERTROFIA DO VENTRÍCULO ESQUERDO

A hipertrofia do ventrículo esquerdo é considerada uma adaptação estrutural do coração, ao menos em parte, como mecanismo compensatório para ativação crônica neuro-humoral e carga hemodinâmica anormal (por exemplo, aumento da pressão arterial). O aumento da espessura da parede reduz o estresse na parede e mantém o desempenho cardíaco na presença de aumento da carga mecânica. O aumento da espessura da parede é associado a modificações bioquímicas e moleculares nas células do miocárdio, que, aparentemente, resultam na mudança da expressão fetal de genes.<sup>14</sup> Após o desenvolvimento pós-natal, os miócitos perdem sua capacidade de se proliferar. O crescimento subsequente resulta do aumento do tamanho de células preexistentes.<sup>11</sup> Acredita-se que o programa fetal de expressão de genes miocárdicos seja

regulado positivamente no início da hipertrofia, apesar de os fatores que precipitam essa regulação positiva não serem bem caracterizados. É postulado que mutações nos genes que codificam o complexo sarcomérico (por exemplo, cadeia pesada da  $\alpha$  ou  $\beta$ -miosina, proteína C de ligação da miosina,  $\alpha$ -actina, troponina, tropomiosina) diminuem a contratilidade do miócito. Esses peptídeos envenenados podem exercer efeito dominante na estrutura e na função do ventrículo esquerdo. Para melhorar a contratilidade, os miócitos podem aumentar a concentração de cálcio intracelular e, conseqüentemente, regular positivamente proteínas de ligação do cálcio.<sup>15</sup> O fator nuclear de células T ativadas (NF-AT3), que faz parte da via regulatória de cálcio, pode entrar no núcleo e mediar a ativação transcricional de genes fetais. Apesar de permanecer especulativo,<sup>16</sup> esse mecanismo proposto para ativação do programa de genes fetais sugere que mudanças estruturais e disfunção cardíaca são ligadas fisiologicamente.

O aumento da carga hemodinâmica que acompanha a hipertensão é frequentemente considerado fator mecânico que induz a hipertrofia do ventrículo esquerdo. Entretanto, existe uma considerável variabilidade interindividual na massa do ventrículo esquerdo entre pessoas com níveis de pressão arterial normais na população. Grande número de casos de hipertrofia do ventrículo esquerdo ocorre entre indivíduos normotensos, indicando que alguns genes agem aumentando a espessura da parede do ventrículo esquerdo, independentemente de aumento da carga mecânica. A hipertrofia do ventrículo esquerdo frequentemente precede o desenvolvimento de hipertensão. Estudos demonstram que a massa do ventrículo esquerdo entre indivíduos normotensos prediz hipertensão após quatro ou mais anos de seguimento, independentemente da pressão arterial.<sup>17,18</sup> Por isso, a arquitetura genética da hipertrofia do ventrículo esquerdo é complexa e não simplesmente uma adaptação estrutural a elevações sustentadas na pressão arterial. A constelação causal é provavelmente composta por genes que exercem efeitos pleiotrópicos na hipertensão e massa do ventrículo esquerdo e genes que causam hipertensão, que podem levar a hipertrofia do ventrículo esquerdo e genes de hipertrofia do ventrículo esquerdo exclusivamente.<sup>19</sup>

## CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença cardíaca primária, caracterizada por hipertrofia do ventrículo esquerdo, sem dilatação, geralmente assimétrica e predominantemente septal, na ausência de qualquer outra doença cardíaca ou sistêmica que possa causar hipertrofia miocárdica, como hipertensão arterial, estenose aórtica e amiloidose.<sup>20,21</sup> Na po-

pulação geral, a julgar por levantamentos populacionais, a prevalência estimada da cardiomiopatia hipertrófica é de 0,2% (1:500), correspondendo a 0,5% de todas as cardiopatias.<sup>22</sup> É a causa mais comum de morte súbita entre adolescentes e jovens adultos, em especial entre atletas. Tipicamente, a cardiomiopatia hipertrófica é causada por uma mutação em um gene codificador de elementos do sarcômero. Entretanto, novos estudos têm expandido o escopo de proteínas envolvidas na patogênese da cardiomiopatia hipertrófica. Atualmente já foram descobertos 19 genes associados à cardiomiopatia hipertrófica e o espectro abrange, além dos miofilamentos do sarcômero, subgrupos adicionais que podem ser classificados como cardiomiopatia hipertrófica relacionadas a genes disco Z e do transporte de cálcio (Tabela 1). Essa grande heterogeneidade genética é acrescida às variações intragênicas. Mais de 900 diferentes mutações já foram identificadas em indivíduos afetados pela doença, aumentando a complexidade de sua caracterização genética.<sup>23</sup>

Vários estudos com os principais genes responsáveis pela cardiomiopatia hipertrófica têm relacionado o gene mutado com o fenótipo da doença, embora os dados ainda sejam contraditórios.

#### Gene da cadeia pesada da $\beta$ -miosina

O gene da cadeia pesada da  $\beta$ -miosina cardíaca (MYH7), localizado no cromossomo 14, foi o primeiro gene identificado como responsável pela doença.<sup>24-26</sup> A proteína MYH7 é a maior proteína contrátil do sarcômero e representa aproximadamente 30% da proteína miocárdica.<sup>27,28</sup> Mutações no gene da cadeia pesada da  $\beta$ -miosina respondem por aproximadamente 25% dos casos de cardiomiopatia hipertrófica familiar.<sup>23,29</sup> Algumas mutações nesse gene parecem refletir-se em pior prognóstico clínico que outras: enquanto algumas parecem estar associadas a curso benigno e expectativa de vida praticamente inalterada, outras foram descritas em famílias caracterizadas por reduzida expectativa de vida, tanto por morte súbita como por rápida progressão para falência cardíaca.<sup>30,31</sup>

**Tabela 1 - Lista de genes relacionados à cardiomiopatia hipertrófica**

Gene	Proteína	Cromossomo	Frequência
<i>Genes de miofilamento</i>			
TTN	Titina	2	< 1%
<b>MYH7</b>	Cadeia pesada da $\beta$ -miosina	14	15-25%
MYH6	Cadeia pesada da $\alpha$ -miosina	14	< 1%
<b>MYL2</b>	Cadeia leve da miosina regulatória	12	< 2%
<b>MYL3</b>	Cadeia leve da miosina essencial	3	< 1%
<b>MYBPC3</b>	Proteína C de ligação da miosina	11	15-25%
<b>TNNT2</b>	Troponina T	1	< 5%
<b>TNNI3</b>	Troponina I	19	< 5%
<b>TPM1</b>	$\alpha$ -tropomiosina	15	< 5%
<b>ACTC</b>	Actina cardíaca $\alpha$	15	< 1%
<b>TNNC1</b>	Troponina C	3	< 1%
<i>Genes do disco Z</i>			
LBD3	Domínio 3 de ligação LIM	10	1-5%
CSRP3	Proteína muscular LIM	17	< 1%
TCAP	Teletonina	17	< 1%
VCL	Vinculina/metavinculina	10	< 1%
ACTN2	$\alpha$ -actina	1	< 1%
MYOZ2	Miozenina	4	< 1%
<i>Genes controladores de cálcio</i>			
JPH2	Junctofilina-2	20	< 1%
PLN	Fosfolambam	6	< 1%

Genes em negrito estão disponíveis para testes comerciais genéticos.

### Gene da proteína C de ligação da miosina

A proteína C de ligação da miosina cardíaca (MYBPC3) é uma proteína sarcomérica, pertencente a uma família de proteínas que englobam isoformas específicas para músculos esqueléticos liso, estriado e cardíaco. O gene que codifica a proteína em humanos é localizado no cromossomo 11p11.2.<sup>32</sup> Em pacientes portadores de mutações no gene da proteína C de ligação da miosina (MYBPC3), foi observada variabilidade no desenvolvimento da doença; no entanto, em estudos com famílias grandes e subgrupos específicos de pacientes, a cardiomiopatia hipertrófica relacionada com mutações nesse gene foi associada a desenvolvimento da doença mais tardio, menor hipertrofia, menor penetrância e melhor prognóstico, quando comparados a mutações no gene MYH7.<sup>30,33,34</sup> Esses dados sugerem que mutações no gene MYBPC3 podem ser o substrato genético predominante para cardiomiopatia hipertrófica em pacientes mais velhos, em que a história natural é geralmente favorável.<sup>35</sup> Entretanto, foi sugerido que pacientes com proteínas truncadas manifestam a cardiomiopatia hipertrófica mais cedo e requerem terapia mais invasiva que aqueles que apresentam mutações de sentido trocado ou outras que não alteram o quadro de leitura.<sup>36</sup>

### Gene da troponina T

O gene da troponina T (TNNT2) está localizado no cromossomo 1, possui mais de 18 Kb e 16 éxons. Mutações no TNNT2 são responsáveis por aproximadamente 5% dos casos familiares da doença.<sup>23</sup> Apesar de várias mutações diferentes já terem sido descritas, o fenótipo relacionado a essas mutações parece ser relativamente conservado: hipertrofia ventricular esquerda de grau moderado e reduzida expectativa de vida, com alto índice de morte súbita em especial em pacientes jovens.<sup>37</sup>

### DNA mitocondrial

A cadeia respiratória, dentro da membrana mitocondria, é composta de cinco complexos enzimáticos e a energia que é gerada é usada para produzir ATP via fosforilação oxidativa. Proteínas da cadeia respiratória mitocondrial estão sob o controle de genes nucleares e mitocondriais. Mutações nesses genes podem causar defeito na fosforilação oxidativa e comprometer órgãos altamente dependentes de energia como cérebro, coração e músculo esquelético. Encefalomiopatias e cardiomiopatias são, portanto, manifestações comuns de doenças mitocondriais.<sup>38</sup>

Recentemente várias mutações do DNA mitocondrial têm sido identificadas em populações caucasianas e africanas com cardiomiopatia hipertrófica.<sup>39,40</sup> Mesmo em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica que apresentam mutações em ge-

nes sarcoméricos, têm surgido evidências de que algumas mutações mitocondriais podem interagir com as mutações em genes nucleares, modulando o fenótipo da doença. Pacientes com mutações específicas no gene MYH7 podem desenvolver número mitocondrial anormal e marcada redução da função respiratória da mitocôndria.<sup>41,42</sup> Uma potencial interação dessas mutações nucleares patogênicas com mutações no DNA mitocondrial é sugerida em estudos com pacientes com mutações nos genes MYH7 e mitocondrial. Além disso, a distribuição intracelular da mitocôndria pode ser profundamente alterada em pacientes com proteínas estruturais defeituosas, já que tanto a posição intracelular como o movimento da mitocôndria são mediados por proteínas do citoesqueleto. A localização intracelular defeituosa da mitocôndria com potencial efeito na função bioenergética cardíaca pode desempenhar papel importante na fisiopatologia cardíaca.<sup>43</sup>

A cardiomiopatia hipertrófica apresenta a mesma afecção básica (desarranjo de miócitos, fibrose intersticial e espessamento da parede arterial) que a hipertrofia do ventrículo esquerdo relacionada à hipertensão, o que sugere que a mitocôndria pode estar envolvida na hipertrofia do ventrículo esquerdo.<sup>44,45</sup> Em 2003, um estudo avaliou que algumas variantes presentes no DNA mitocondrial em pacientes com diabetes melito estavam associadas a hipertrofia do ventrículo esquerdo, sugerindo que essas variantes desempenham um papel no desenvolvimento da hipertrofia em pacientes com diabetes melito.<sup>46</sup>

Um estudo recente na população chinesa demonstrou que a alteração A4401G no DNA mitocondrial altera a função mitocondrial e está relacionada com a patogênese da hipertrofia do ventrículo esquerdo em chineses hipertensos.<sup>45</sup>

### HIPERTROFIA DO VENTRÍCULO ESQUERDO E POLIMORFISMOS GENÉTICOS: MARCADORES DE SUSCETIBILIDADE?

#### Gene da enzima conversora de angiotensina

Vários estudos analisaram a relação entre polimorfismos de inserção/deleção (I/D) no gene da enzima conversora da angiotensina e hipertrofia do ventrículo esquerdo. O genótipo D/D parece estar associado a maiores níveis de enzima conversora da angiotensina na circulação e tecido, pelo menos nas populações de japoneses e europeus.<sup>47</sup> Em 1994, Schunkert et al.<sup>48</sup> apontaram a relação entre polimorfismo DD e hipertrofia do ventrículo esquerdo no ecocardiograma, especialmente em sujeitos normotensos do sexo masculino.<sup>49,50</sup> Em um estudo publicado em 1997 com 1.919 mulheres japonesas com hipertensão essencial, Kimura et al.<sup>51</sup> encontraram associação entre hipertrofia do ventrículo esquerdo e polimorfismo D/D no gene da enzima conversora da angiotensina.

Celentano et al.<sup>52</sup>, em um grupo de 62 hipertensos sob medicação anti-hipertensiva subótima suspensa pelo menos duas semanas antes e com nenhum outro fator de risco, também encontraram correlação independente entre o genótipo D/D da enzima conversora da angiotensina e massa de ventrículo esquerdo inapropriada. Mais recentemente, Takahashi et al.<sup>53</sup> encontraram uma ligação entre genótipo D/D e níveis de procolágeno tipo I, um marcador de fibrose miocárdica, em pacientes hipertensos não tratados, 65% deles com hipertrofia do ventrículo esquerdo. Entretanto, outros estudos não demonstraram essa correlação.<sup>54,55</sup> Esses resultados contraditórios podem não decorrer apenas de diferenças de raça e de desenho do estudo, mas de mudanças na associação entre polimorfismo I/D e o gene da enzima conversora da angiotensina e hipertrofia do ventrículo esquerdo acarretada por medicação anti-hipertensiva prévia. Isso foi sugerido em uma recente meta-análise que demonstrou maior risco para hipertrofia do ventrículo esquerdo no genótipo D/D que no I/I apenas em hipertensos não tratados.<sup>56</sup> No estudo *European Project on Genes in Hypertension* (EPOGH), recém-publicado,<sup>57</sup> o genótipo DD na população italiana estudada foi associado a índices de massa de ventrículo esquerdo ligeiramente maiores, enquanto em pacientes russos e poloneses o genótipo II é que estava associado com índices de massa significativamente maiores. Isso pode estar relacionado a diferenças étnicas de consumo de sal. Foram também encontradas diferenças de resposta da hipertrofia do ventrículo esquerdo ao tratamento com anti-hipertensivo de acordo com o genótipo da enzima conversora da angiotensina. Sasaki et al.<sup>58</sup> demonstraram que inibidores da enzima conversora da angiotensina em pacientes hipertensos não tratados previamente induziram maiores regressões em pacientes com o genótipo D/D que aqueles com o genótipo D/I ou I/I. Entretanto, Kohno et al.<sup>59</sup> encontraram um resultado contraditório: em seu estudo, a regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo foi mais difícil de alcançar com inibidores da enzima conversora da angiotensina no genótipo DD em pacientes hipertensos. De acordo com os autores, isso pode estar relacionado a maiores níveis de enzima conversora da angiotensina e angiotensina II. Em outro estudo recente (o ensaio SILVHIA), Kurland et al.<sup>60</sup> examinaram a relação entre regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo e vários polimorfismos genéticos, incluindo os dos genes da enzima conversora da angiotensina. Nesse grupo de hipertensos, não foi encontrada ligação entre os graus de regressão da hipertrofia alcançados com receptor antagonista AT1 e o polimorfismo I/D do gene da enzima conversora da angiotensina nem foi encontrada evidência de ligação entre esse polimorfismo e a massa do ventrículo esquerdo no início desse estudo.

O aumento da massa do ventrículo esquerdo induzida por exercício também pode ser influenciada pelo polimorfismo I/D da enzima conversora da angiotensina. Montgomery et al.<sup>61</sup> demonstraram associação entre genótipo DD e aumento da massa do ventrículo esquerdo após treino físico em um grupo de 156 jovens recrutas militares. Mais recentemente, em um grupo de 1.200 recrutas militares que haviam passado por treino físico intensivo de 10 semanas, Myerson et al.<sup>62</sup>, usando ressonância magnética para determinar tamanho e massa do ventrículo esquerdo, perceberam que a massa do ventrículo esquerdo estava três vezes maior nos indivíduos com genótipo DD que naqueles com genótipo II. Estudos em atletas de elite sugerem que o aumento da massa do ventrículo esquerdo induzida por exercícios é maior nos portadores do alelo D do gene da enzima conversora da angiotensina que naqueles com o genótipo II.<sup>63</sup> Mais recentemente, Diet et al.<sup>64</sup> descobriram que o efeito do treinamento em atletas era mais marcado nos que possuíam os polimorfismos do gene da enzima conversora da angiotensina (DD) e do angiotensinogênio (M235T). Existe evidência de efeito sinérgico entre os genótipos DD (enzima conversora da angiotensina) e TT (angiotensinogênio) no aumento da massa do ventrículo esquerdo induzido por exercício.

#### Gene do angiotensinogênio

Apesar de existirem estudos que ligam alguns polimorfismos do gene do angiotensinogênio (M235T e T174M)<sup>65,66</sup> ao aumento da pressão arterial, poucos resultados demonstram associação com hipertrofia do ventrículo esquerdo, e os resultados são inconsistentes. Jeng<sup>67</sup>, estudando chineses hipertensos, descobriu que aqueles com o genótipo TT do polimorfismo M235T tiveram índice de massa de ventrículo esquerdo significativamente maior que aqueles com os genótipos MM ou MT, sendo esse polimorfismo um preditor poderoso de hipertrofia do ventrículo esquerdo em análises de regressão múltipla. Outros autores<sup>68-70</sup> não encontraram associação, em caucasianos, entre alelo T do polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio e hipertrofia do ventrículo esquerdo. Mais recentemente, autores russos<sup>57</sup> também não encontraram ligação entre polimorfismos desse gene e hipertrofia do ventrículo esquerdo. O estudo HyperGEN<sup>71</sup> encontrou associação ligeiramente negativa entre os genótipos MT/TT do polimorfismo M235T em hipertensos, o que pode estar relacionado à maior probabilidade de eles estarem sob medicação e/ou a maior risco cardiovascular por possuírem o alelo T e não o genótipo MM; esse risco maior pode explicar a morte prematura entre esses hipertensos.

A associação com o genótipo MT/TT foi positiva em normotensos. Foi também recentemente sugerido que o polimor-

fismo M235T pode prever o desenvolvimento de hipertrofia do ventrículo esquerdo em atletas após treinamento.<sup>72,73</sup> Como já colocado, outros autores encontraram efeito sinérgico entre os polimorfismos I/D (enzima conversora da angiotensina) e M235T (angiotensinogênio) no aumento da massa de ventrículo esquerdo induzido por exercício.

### Genes dos receptores tipos 1 e 2 da angiotensina II

Em relação à regressão da hipertensão do ventrículo esquerdo com antagonistas de receptores de angiotensina II, Kurland et al.<sup>60</sup>, no ensaio SILVHIA, observaram maior regressão em hipertensos com o genótipo TM do polimorfismo T174M do gene do angiotensinogênio que naqueles com o genótipo TT, assim como em hipertensos com o alelo T do polimorfismo M235T comparados àqueles com o genótipo MM. Foram desenvolvidos estudos também com polimorfismos do gene que codifica o receptor AT1 da angiotensina II, que os relacionaram à predisposição à hipertrofia do ventrículo esquerdo. O polimorfismo mais bem estudado é o A1166C, mas os resultados mostraram-se contraditórios<sup>74</sup>. Takami et al.<sup>73</sup> encontraram associação entre alelo C e maior espessura da parede e massa do ventrículo esquerdo em 61 pacientes normotensos, apesar de essa relação não ter sido encontrada em hipertensos. Outros autores<sup>75,76</sup> foram incapazes de relacionar esse polimorfismo à massa do ventrículo esquerdo em caucasianos. O estudo SILVHIA<sup>60</sup> também descobriu que o polimorfismo A1166C do receptor AT1 está relacionado a redução de hipertrofia do ventrículo esquerdo em hipertensos tratados com ibertasan, com maior regressão no genótipo AC que no AA, independentemente da redução da pressão arterial. Entretanto, não foi encontrada nenhuma associação em atletas entre massa do ventrículo esquerdo ou aumento da massa com treinamento físico e polimorfismo A1166C.<sup>63</sup>

Recentemente, foram publicados alguns estudos com polimorfismos do receptor tipo 2 da angiotensina II, em decorrência da redução da pressão arterial causada por estímulos nesse receptor e sua ação antiproliferativa. Schmieder et al.<sup>77</sup>, estudando homens jovens caucasianos normotensos ou hipertensos moderados, não encontraram associação, independentemente da pressão arterial, entre polimorfismo +1675G/A do gene do receptor AT2, localizado no cromossomo X, e massa do ventrículo esquerdo. A espessura da parede e o índice de massa do ventrículo esquerdo foram significativamente maiores em indivíduos com o alelo A que naqueles com o alelo G. Essa diferença foi mantida no grupo hipertenso, mas não nos normotensos.

### Gene da aldosterona sintetase

O polimorfismo CYP11B2 do gene da aldosterona sintetase também foi estudado, já que se localiza na região promo-

ra 344C/T, de envolvimento frequente e de importância funcional.<sup>74</sup> Entretanto, resultados de uma possível ligação entre os alelos T ou C e hipertensão foram inconsistentes. Kupari et al.<sup>78</sup> encontraram resultados positivos, em um estudo incluindo 84 sujeitos jovens saudáveis, da associação entre o polimorfismo -344C/T e a estrutura do ventrículo esquerdo, com maior massa de ventrículo esquerdo com o alelo C. Entretanto, em um estudo populacional grande com sujeitos jovens e idosos, Shunkert et al.<sup>79</sup> não conseguiram confirmar essa ligação. Em um estudo mais recente de Delles et al.<sup>80</sup> com jovens hipertensos, demonstrou-se que o diâmetro do ventrículo esquerdo foi significativamente maior naqueles sujeitos que possuíam o genótipo CC que naqueles com o genótipo TT, este último sendo associado a hipertrofia do ventrículo esquerdo concêntrica precoce. Isso é provavelmente relacionado ao comprometimento da habilidade de excretar sódio na urina, encontrada em hipertensos com o genótipo CC em condições de sobrecarga de sal. O estudo SILVHIA, por outro lado, não encontrou relação entre o índice da massa do ventrículo esquerdo e qualquer outra variação após terapia com ibertasan e o polimorfismo -344C/T do gene da aldosterona sintetase.<sup>60</sup>

### Gene do receptor ativado da proliferação de peroxissomo

A importância do gene do receptor ativado da proliferação do peroxissomo (PPAR) está na regulação da expressão de genes envolvidos na absorção e oxidação de ácidos graxos nos cardiomiócitos e, assim, influenciar o crescimento cardíaco<sup>81</sup> foi o motivo para um recente estudo analisando o papel de alguns polimorfismos desse gene em hipertrofia fisiológica e patológica do ventrículo esquerdo. Jamshidi et al.<sup>82</sup>, em um estudo com 144 recrutas jovens e saudáveis do sexo masculino, encontraram que o polimorfismo G/C no íntron sete do gene PPAR influenciou significativamente o crescimento do ventrículo esquerdo em resposta a exercícios físicos, que foi três vezes maior no genótipo CC e duas vezes maior no genótipo CG quando comparados ao genótipo GG. Também foi encontrado maior aumento da massa do ventrículo esquerdo naqueles que tiveram os genótipos CC do gene PPAR e DD do gene da enzima conversora da angiotensina. Esses autores também estudaram uma série de 319 hipertensos de ambos os sexos e descobriram associação significante independente da pressão arterial entre esse polimorfismo e massa do ventrículo esquerdo, particularmente em homens, nos quais o genótipo CC aumentou o risco de hipertrofia do ventrículo esquerdo quatro vezes, comparativamente ao genótipo GG. O efeito hipertrófico do alelo C foi duas vezes maior nos hipertensos, assim como no grupo de normotensos, nos quais também foi verificado maior índice de massa do ventrí-

culo esquerdo no genótipo CC. Esse estudo aparentemente confirma que o gene PPAR desempenha papel importante na regulação da massa do ventrículo esquerdo em resposta tanto ao exercício físico como ao aumento da pressão arterial.

### Gene da subunidade $\beta 3$ da proteína G

Também tem sido estudada a relação entre polimorfismos da subunidade  $\beta 3$  da proteína G de sinalização intracelular e estrutura e função do ventrículo esquerdo após a descoberta de associação do polimorfismo C825T com hipertensão arterial, apesar de o efeito absoluto sobre a pressão arterial ser pequeno.<sup>83,84</sup> Contudo, os resultados desses estudos têm sido contraditórios.

Assim, Poch et al.<sup>85</sup>, em 86 hipertensos não medicados, descreveram a possibilidade de associação de polimorfismo C825T com hipertrofia do ventrículo esquerdo, em que os portadores do alelo T apresentavam risco três vezes maior de hipertrofia do ventrículo esquerdo. Semplicini et al.<sup>86</sup> também encontraram associação entre o alelo T e o aumento do índice de massa em 207 jovens levemente hipertensos. Por sua vez, Jacobi et al.<sup>87</sup>, em 34 hipertensos essenciais leves e moderados, encontraram associação entre presença do alelo T e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. E, recentemente, Olszanecka et al.<sup>88</sup>, em duas populações europeias de raça branca, verificaram redução significativa do relaxamento ventricular nos homocigotos TT. Porém, Sedlacek et al.<sup>89</sup>, em estudo também recente que envolveu um grupo muito maior de indivíduos de ambos os sexos, não comprovaram qualquer das associações descritas tanto em normotensos como em hipertensos com ou sem medicação.

### ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO GENÉTICA AMPLA: PERSPECTIVA DE IDENTIFICAÇÃO DE NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS?

Os geneticistas fizeram um progresso substancial identificando as bases genéticas de muitas doenças genéticas com determinantes conspícuos. Entretanto, a detecção de fatores genéticos para doenças complexas é muito mais complicada. O efeito modesto de vários genes nessas doenças provavelmente explica os resultados contraditórios e inconclusivos encontrados em estudos. Apesar do efeito pequeno desses genes, a magnitude de seus riscos (a proporção de pessoas afetadas por causa deles) pode decorrer da alta frequência na população, tornando-os significativos para a saúde pública. Estudos de associação de genes candidatos são, por definição, limitados à investigação de genes com conhecimento prévio de sua conexão ao fenótipo de interesse. Já estudos de ligação têm a vantagem de escanear todo o genoma sem

nenhuma assunção prévia; entretanto, eles têm pouco poder em relação a estudos de associação para doenças genéticas complexas. Os estudos da Genome-Wide Association (GWAS) oferece tanto os efeitos exploratórios dos estudos de ligação como o poder estatístico de associação.<sup>90</sup>

Alguns estudos desse tipo já foram realizados para o fenótipo de hipertrofia do ventrículo esquerdo. Um exemplo é o estudo conduzido por Vasan et al.<sup>91</sup>, em que foram identificados vários polimorfismos de um único nucleotídeo como candidatos biológicos razoáveis, sendo alguns relacionados a múltiplos traços, sugerindo pleiotropia. Entretanto, o grupo não validou os polimorfismos encontrados em uma população posteriormente. Arnett et al.<sup>92</sup> encontraram evidências sugestivas em 11 novos polimorfismos de um único nucleotídeo. Em testes de validação, 5 polimorfismos de um único nucleotídeo nos cromossomos 5, 12 e 20 foram significativamente associados ( $p < 0,05$ ) com massa do ventrículo esquerdo após correção com teste múltiplo. Os pesquisadores sugerem que uma limitação do estudo é o tamanho relativamente pequeno dos grupos caso e controle, e que, embora seja provável que algumas associações interessantes tenham sido perdidas, os dados encontrados foram validados.

### Desafios futuros

Por se tratar de uma característica que envolve múltiplos fatores ambientais, comportamentais e genéticos, o estudo da hipertrofia do ventrículo esquerdo é um desafio, mas se mostra extremamente promissor para prevenção e tratamento dessa moléstia. Estudos até agora têm demonstrado resultados inconclusivos ou contraditórios quanto ao efeito de cada um dos genes estudados na hipertrofia do ventrículo esquerdo. As evidências sugerem, portanto, que é provável que vários genes contribuam de forma sutil no fenótipo final. Assim, um grande desafio para o avanço do conhecimento nessa área é o desenvolvimento de estudos com desenhos cuidadosos e poder estatístico suficiente para testar efeitos discretos dos genes. Os grupos estudados devem ser homogêneos e de preferência estratificados nos subtipos de hipertrofia e em relação a outros parâmetros que podem afetar o fenótipo, como idade, sexo, comorbidades, etc. Um desafio final é entender que as variações genéticas podem predizer a evolução da doença. Para isso, estudos de acompanhamento são fundamentais para determinar a importância da variação genética na progressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo.

A farmacogenômica, um campo de pesquisa relativamente novo, tem se mostrado promissora, aumentando a segurança e a eficácia dos medicamentos e diminuindo a incidência de reações adversas. Nos últimos anos, o Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, recomendou o

teste farmacogenômico para uma variedade de medicações. Um artigo<sup>93</sup> demonstrou recentemente a viabilidade do sistema de minissequenciamento de microarranjo testando 74 polimorfismos de um único nucleotídeo diferentes entre 34 genes candidatos escolhidos pelo seu papel nos sistemas renina-angiotensina-aldosterona, adrenérgico e endotelial e no metabolismo de lipídeos. Como ensaios de genotipagem de alto desempenho têm se tornado mais viáveis economicamente, estudos serão necessários para avaliar se a terapia guiada pelo genótipo oferece vantagem nas estratégias de tratamento atuais.

## CONCLUSÃO

O conhecimento das bases moleculares e genéticas da hipertrofia do ventrículo esquerdo, embora seja desafiador, pode contribuir com um entendimento mais acurado da patogênese dessa condição e oferece um futuro promissor para seu tratamento e prevenção.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este artigo.

## REFERÊNCIAS

1. 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;87:1051-7.
2. Liao Y, Cooper RS, McGee DL, Mensah GA, Ghali JK. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults. *JAMA.* 1995;273:1592-7.
3. 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;322:1561-6.
4. Devereux RB, Savage DD, Sachs I, Laragh JH. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension. *Am J Cardiol.* 1983;51:171-6.
5. Baessler A, Kwitek AE, Fischer M, Koehler M, Reinhard W, Erdmann J, et al. Association of the Ghrelin receptor gene region with left ventricular hypertrophy in the general population: results of the MONICA/KORA Augsburg Echocardiographic Substudy. *Hypertension.* 2006;47:920-7.
6. Verhaaren HA, Schieken RM, Mosteller M, Hewitt JK, Eaves LJ, Nance WE. Bivariate genetic analysis of left ventricular mass and weight in pubertal twins (the Medical College of Virginia twin study). *Am J Cardiol.* 1991;68:661-8.
7. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med.* 1990;322:1483-7.
8. Landry F, Bouchard C, Dumesnil J. Cardiac dimension changes with endurance training: indications of a genotype dependency. *JAMA.* 1985;254:77-80.
9. Harshfield GA, Grim CE, Hwang C, Savage DD, Anderson SJ. Genetic and environmental influences on echocardiographically determined left ventricular mass in black twins. *Am J Hypertens.* 1990;3:538-43.
10. Bielen E, Fagard R, Amery A. Inheritance of heart structure and physical exercise capacity: a study of left ventricular structure and exercise capacity in 7-year-old twins. *Eur Heart J.* 1990;11:7-16.
11. Bielen E, Fagard R, Amery A. The inheritance of left ventricular structure and function assessed by imaging and Doppler echocardiography. *Am Heart J.* 1991;121:1743-9.
12. Post WS, Larson MG, Myers RH, Galderisi M, Levy D. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 1997;30:1025-8.
13. Arnett DK, de las Fuentes L, Broeckel U. Genes for left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep.* 2004;6:36-41.
14. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation.* 2000;102:470-9.
15. St John Sutton M, Epstein JA. Hypertrophic cardiomyopathy – beyond the sarcomere. *N Engl J Med.* 1998;338:1303-4.
16. Schroeder AP, Sihm I, Morn B, Thygesen K, Pedersen EB, Lederballe O. Influence of humoral and neurohormonal factors on cardiovascular hypertrophy in untreated essential hypertensives. *Am J Hypertens.* 1996;9:207-5.
17. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Schlussel Y, Alderman MH, Laragh JH. Echocardiographic left ventricular mass and electrolyte intake predict arterial hypertension. *Ann Intern Med.* 1991;114:202-9.
18. Post WSL, Levy D. Cardiac structural precursors of hypertension. *Circulation.* 1994;90 Suppl I:I614.
19. Arnett DK. Genetic contributions to left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep.* 2000;2:50-5.
20. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 1997;350:127-33.
21. Richard P, Villard E, Charron P, Isnard R. The genetic bases of cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:A79-89.
22. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. *Coronary*



- Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92:785-9.
23. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:201-11.
  24. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*. 1990;62:999-1006.
  25. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell*. 2001;104(4):557-67.
  26. Rosenzweig A, Watkins H, Hwang DS, Miri M, McKenna W, Traill TA, et al. Preclinical diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy by genetic analysis of blood lymphocytes. *N Engl J Med*. 1991;325:1753-60.
  27. Swynghedauw B. Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles. *Physiol Rev*. 1986;66:710-71.
  28. Mercadier JJ, Bouveret P, Gorza L, Schiaffino S, Clark WA, Zak R, et al. Myosin isoenzymes in normal and hypertrophied human ventricular myocardium. *Circ Res*. 1983;53:52-62.
  29. Konno T, Chang S, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2010 Jan 20 [Epub ahead of print].
  30. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Bennaceur M, Carrier L, Camproux AC, et al. Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. *Circulation*. 1998;97:2230-6.
  31. Fatkin D, McConnell BK, Mudd JO, Semsarian C, Moskowitz IG, Schoen FJ, et al. An abnormal Ca(2+) response in mutant sarcomere protein-mediated familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2000;106:1351-9.
  32. Carrier L, Bonne G, Bahrend E, Yu B, Richard P, Niel F, et al. Organization and sequence of human cardiac myosin binding protein C gene (MYBPC3) and identification of mutations predicted to produce truncated proteins in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res*. 1997;80:427-34.
  33. Konno T, Shimizu M, Ino H, Matsuyama T, Yamaguchi M, Terai H, et al. A novel missense mutation in the myosin binding protein-C gene is responsible for hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular dysfunction and dilation in elderly patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:781-6.
  34. Niimura H, Patton KK, McKenna WJ, Soultis J, Maron BJ, Seidman JG, et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation*. 2002;105:446-51.
  35. Alders M, Jongbloed R, Deelen W, van den Wijngaard A, Doevendans P, Ten Cate F, et al. The 2373insG mutation in the MYBPC3 gene is a founder mutation, which accounts for nearly one-fourth of the HCM cases in the Netherlands. *Eur Heart J*. 2003;24:1848-53.
  36. Fay WP, Taliencio CP, Ilstrup DM, Tajik AJ, Gersh BJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:821-6.
  37. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1995;332:1058-64.
  38. Holmgren D, Wåhlander H, Eriksson BO, Oldfors A, Holme E, Tulinius M. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease. *Eur Heart J*. 2003;24:280-8.
  39. Merante F, Myint T, Tein I, Benson L, Robinson BH. An additional mitochondrial tRNA(Ile) point mutation (A-to-G at nucleotide 4295) causing hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 1996;8:216-22.
  40. Casali C, Santorelli FM, D'Amati G, Bernucci P, DeBiase L, DiMauro S. A novel mtDNA point mutation in maternally inherited cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;213:588-93.
  41. Fananapazir L, Dalakas MC, Cyran F, Cohn G, Epstein ND. Missense mutations in the beta-myosin heavy-chain gene cause central core disease in hypertrophic cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:3993-7.
  42. Thompson CH, Kemp GJ, Taylor DJ, Conway M, Rajagopalan B, O'Donoghue A, et al. Abnormal skeletal muscle bioenergetics in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 1997;78:177-81.
  43. Arbustini E, Fasani R, Morbini P, Diegoli M, Grasso M, Dal Bello B, et al. Coexistence of mitochondrial DNA and beta myosin heavy chain mutations in hypertrophic cardiomyopathy with late congestive heart failure. *Heart*. 1998;80:548-58.
  44. Safar ME, Czernichow S, Blacher J. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17: S109-111.
  45. Zhu HY, Wang SW, Liu L, Li YH, Chen R, Wang L, et al. A mitochondrial mutation A4401G is involved in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in Chinese hypertensives. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:172-8.
  46. Momiyama Y, Furutani M, Suzuki Y, Ohmori R, Imamura S, Mokubo A, et al. A mitochondrial DNA variant associated with left ventricular hypertrophy in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;312:858-64.
  47. Montgomery H, Humphries S, Danilov S. Is genotype or phenotype the better tool for investigating the role of ACE in human cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2002;23:1083-6.
  48. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S,

- Keil U, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1994;330:1634-8.
49. Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Kinoshita M. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1994;90:2622-8.
50. Gharavi AG, Lipkowitz MS, Diamond JA, Jhang JS, Phillips RA. Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1996;77:1315-9.
51. Kimura M, Yokota M, Fujimura T, Kato S, Hirayama H, Tsunekawa A, et al. Association of a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with left-ventricular hypertrophy in Japanese women with essential hypertension; multicenter study of 1,919 subjects. *Cardiology.* 1997;88:309-14.
52. Celentano A, Pietropaolo I, Palmieri V, Di Palma Esposito N, Crivaro M, Cirillo F, et al. Inappropriate left ventricular mass and angiotensin converting enzyme gene polymorphism. *J Hum Hypertens.* 2001;15:811-3.
53. Takahashi T, Ueno H, Yasumoto K, Kagitani S, Tomoda F, Inoue H, et al. Angiotensin-converting enzyme-gene polymorphism is associated with collagen I synthesis and QT dispersion in essential hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:985-91.
54. Gomez-Angelats E, de la Sierra A, Enjuto M, Sierra C, Oriola J, Francino A, et al. Lack of association between ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000;14:47-9.
55. Shlyakhto EV, Shwartz EI, Nefedova YB, Zukova AV, Vinnic TA, Conrady AO. Lack of association of the renin-angiotensin system genes polymorphisms and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Blood Press.* 2001;10:135-41.
56. Kuznetsova T, Staessen JA, Wang JG, Gasowski J, Nikitin Y, Ryabikov A, et al. Antihypertensive treatment modulates the association between the D/I ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy: a meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2000;14:447-54.
57. Kuznetsova T, Staessen JA, Stolarz K, Ryabikov A, Tikhonoff V, Olszanecka A, et al. Relationship between left ventricular mass and the ACE D/I polymorphism varies according to sodium intake. *J Hypertens.* 2004;22:287-95.
58. Sasaki M, Oki T, Iuchi A, Tabata T, Yamada H, Manabe K, et al. Relationship between the angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M-mode and pulsed Doppler echocardiographic studies. *J Hypertens.* 1996;14:1403-8.
59. Kohno M, Yokokawa K, Minami M, Kano H, Yasunari K, Hanehira T, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and regression of left ventricular hypertrophy in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med.* 1999;106:544-9.
60. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, Kahan T, Malmqvist K, Ohman P, et al. Polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens.* 2002;20:657-63.
61. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, Prasad K, Losi MA, Hemingway H, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation.* 1997;96:741-7.
62. Myerson SG, Montgomery HE, Whittingham M, Jubb M, World MJ, Humphries SE, et al. Left ventricular hypertrophy with exercise and ACE gene insertion/deletion polymorphism: a randomized controlled trial with losartan. *Circulation.* 2001;103:226-30.
63. Fatini C, Guazzelli R, Manetti P, Battaglini B, Gensini F, Vono R, et al. RAS genes influence exercise-induced left ventricular hypertrophy: an elite athletes study. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:1868-72.
64. Diet F, Graf C, Mahnke N, Wassmer G, Predel HG, Palma-Hohmann I, et al. ACE and angiotensinogen gene genotypes and left ventricular mass in athletes. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:836-42.
65. Caulfield M, Lavender P, Farrall M, Munroe P, Lawson M, Turner P, et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med.* 1994;330:1629-33.
66. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell.* 1992;71:169-80.
67. Jeng JR. Left ventricular mass, carotid wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 1999;12:443-50.
68. Wong KK, Summers KM, Burstow DJ, West MJ. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes in patterns of left ventricular hypertrophy and in diastolic dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1995;22:438-40.
69. Kauma H, Ikaheimo M, Savolainen MJ, Kiema TR, Rantala AO, Lilja M, et al. Variants of renin-angiotensin system genes and echocardiographic left ventricular mass. *Eur Heart J.* 1998;19:1109-17.
70. Fernandez-Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Rivera F, Revert L. Angiotensinogen gene M235T and T174M poly-

- morphisms in essential hypertension: relation with target organ damage. *Am J Hypertens.* 1998;11:439-44.
71. Tang W, Devereux RB, Rao DC, Oberman A, Hopkins PN, Kitzman DW, et al. Associations between angiotensinogen gene variants and left ventricular mass and function in the HyperGEN study. *Am Heart J.* 2002;143:854-60.
72. Karjalainen J, Kujala UM, Stolt A, Mantysaari M, Viitasalo M, Kainulainen K, et al. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:494-9.
73. Takami S, Katsuya T, Rakugi H, Sato N, Nakata Y, Kamitani A, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. *Am J Hypertens.* 1998;11:316-21.
74. Fagard RH, Kuznetsova T. The drive to identify genetic factors influencing left ventricular mass responses to antihypertensive treatment. *J Hypertens.* 2002;20:583-5.
75. Castellano M, Muiesan ML, Beschi M, Rizzoni D, Cinelli A, Salvetti M, et al. Angiotensin II type 1 receptor A/C1166 polymorphism: relationships with blood pressure and cardiovascular structure. *Hypertension.* 1996;28:1076-80.
76. Hamon M, Amant C, Bauters C, Richard F, Helbecque N, McFadden E, et al. Association of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genotypes with left ventricular function and mass in patients with angiographically normal coronary arteries. *Heart.* 1997;77:502-5.
77. Schmieder RE, Erdmann J, Delles C, Jacobi J, Fleck E, Hilgers K, et al. Effect of the angiotensin II type 2-receptor gene (+1675 G/A) on left ventricular structure in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:175-82.
78. Kupari M, Hautanen A, Lankinen L, Koskinen P, Virolainen J, Nikkila H, et al. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. *Circulation.* 1998;97:569-75.
79. Schunkert H, Hengstenberg C, Holmer SR, Broeckel U, Luchner A, Muscholl MW, et al. Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure. *Circulation.* 1999;99:2255-60.
80. Delles C, Erdmann J, Jacobi J, Hilgers KF, Fleck E, Regitz-Zagrosek V, et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is associated with left ventricular structure in human arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:878-84.
81. Kelly DP. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha as a genetic determinant of cardiac hypertrophic growth: culprit or innocent bystander? *Circulation.* 2002;105:1025-7.
82. Jamshidi Y, Montgomery HE, Hense HW, Myerson SG, Torra IP, Staels B, et al. Peroxisome proliferator – activated receptor alpha gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation.* 2002;105:950-5.
83. Beige J, Hohenbleicher H, Distler A, Sharma AM. G-Protein beta3 subunit C825T variant and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Hypertension.* 1999;33:1049-51.
84. Dong Y. The G protein beta3 subunit polymorphism in human hypertension. *Int J Cardiol.* 2000;73:197-8.
85. Poch E, Gonzalez D, Gomez-Angelats E, Enjuto M, Pare JC, Rivera F, et al. G-Protein beta(3) subunit gene variant and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension.* 2000;35:214-8.
86. Semplicini A, Siffert W, Sartori M, Monari A, Naber C, Frigo G, et al. G protein beta3 subunit gene 825T allele is associated with increased left ventricular mass in young subjects with mild hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14:1191-5.
87. Jacobi J, Hilgers KF, Schlaich MP, Siffert W, Schmieder RE. 825T allele of the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) is associated with impaired left ventricular diastolic filling in essential hypertension. *J Hypertens.* 1999;17:1457-62.
88. Olszanecka A, Kawecka-Jaszcz K, Kuznetsova T, Stolarz K, Brand E, Ryabikov A, et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular structure and function in relation to the G-protein beta3-subunit polymorphism C825T in White Europeans. *J Hum Hypertens.* 2003;17:325-32.
89. Sedlacek K, Fischer M, Erdmann J, Hengstenberg C, Holmer S, Kurzinger S, et al. Relation of the G protein beta3-subunit polymorphism with left ventricle structure and function. *Hypertension.* 2002;40:162-7.
90. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science.* 1996;273:1516-7.
91. Vasan RS, Larson MG, Aragam J, Wang TJ, Mitchell GF, Kathiresan S, et al. Genome-wide association of echocardiographic dimensions, brachial artery endothelial function and treadmill exercise responses in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet.* 2007;8,Suppl 1:S2.
92. Arnett DK, Li N, Tang W, Rao DC, Devereux RB, Claas SA, et al. Genome-wide association study identifies single-nucleotide polymorphism in KCNB1 associated with left ventricular mass in humans: the HyperGEN Study. *BMC Med Genet.* 2009;10:43.
93. Liljedahl U, Karlsson J, Melhus H, Kurland L, Lindersson M, Kahan T, et al. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response. *Pharmacogenetics.* 2003;13:7-17.

### Cuidados cardiovasculares de emergência e ressuscitação

Aproximadamente 95% de vítimas de parada cardíaca súbita morrem antes de chegar ao hospital. A ressuscitação eficaz, desde que iniciada imediatamente após a parada cardíaca, pode dobrar a possibilidade de sobrevivência. Nas duas últimas décadas, foram documentados avanços extraordinários no tratamento da morte súbita cardíaca e nos cuidados cardiovasculares de emergência. Com a criação do Comitê Internacional de Ressuscitação (ILCOR), esses avanços têm produzido uma oportunidade única para a colaboração mundial na orientação, simplificação e prática da ressuscitação. Apesar das fortes recomendações das diretrizes nacionais e internacionais, verifica-se, na prática clínica, grande dificuldade em se implementar o tratamento otimizado, o que contribui significativamente para a manutenção de altas taxas de mortalidade. É extremamente oportuno que a **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo** nos permita discutir alguns tópicos relevantes no ano em que as novas diretrizes irão mudar profundamente o manuseio atual das emergências cardiovasculares e ressuscitação. Nesta edição está um breve resumo dos acontecimentos marcantes e progressos nos suportes básico e avançado, discutidos por especialistas com grande experiência no campo, que, de forma bem prática, objetivam chamar a atenção para aspectos relevantes que frequentemente não são valorizados. A Direção da **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, em sintonia com o crescente interesse pelo tema, e no ano em que estamos celebrando o cinquentenário do que hoje chamamos RCP, concebeu esta edição, da qual tenho a honra de ser o editor convidado. Em nome da SOCESP, agradeço o esforço desses colegas para simplificar temas complexos em textos de fácil compreensão, um verdadeiro espírito de cooperação e o genuíno desejo de elevar o padrão da prática dos cuidados de emergência, que resultará em muitas vidas sendo salvas. Junte-se a nós durante este ano no aniversário da RCP e comemoremos com as pessoas salvas nos últimos 50 anos! Desejo a todos boa leitura.

*Sergio Timerman*  
*Editor Convidado*

---

# RESSUSCITAÇÃO NO BRASIL E NO MUNDO E O ILCOR (ALIANÇA INTERNACIONAL DOS COMITÊS DE RESSUSCITAÇÃO): HISTÓRIA E CONSENSO 2010 DE RESSUSCITAÇÃO CARDIOPUMONAR E EMERGÊNCIAS CARDIOVASCULARES

SERGIO TIMERMAN<sup>1,2</sup>, MARIA MARGARITA CASTRO GONZALEZ<sup>1,2</sup>, KAREN CRISTINE ABRÃO<sup>2</sup>,  
JOSÉ ANTÔNIO FRANCHINI RAMIRES<sup>1</sup>, ANA PAULA QUILICI<sup>2</sup>, RENATO DELASCIO LOPES<sup>3</sup>, VINAY NADKARNI<sup>4</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2010;20(2):207-23  
RSCESP (72594)-1856

É grande o número de artigos científicos e descrições fascinantes publicado descrevendo as técnicas de ressuscitação cardiopulmonar, sua evolução no mundo e no Brasil e a história da Aliança Internacional dos Comitês de Ressuscitação (ILCOR – *International Liaison Committee on Resuscitation*). Este artigo tem por objetivo apresentar uma revisão narrativa histórica de algumas das maiores contribuições na área da ressuscitação cardiopulmonar, delineando uma breve síntese desse rico capítulo da história da medicina de urgência. Foram selecionados 448 artigos e capítulos de livros nas bases de dados SciElo e LILACS (1969-2010), e Medline (1969-2010), por meio das palavras-chave ressuscitação cardiopulmonar, parada cardiorrespiratória, parada cardíaca, história. Adicionalmente, referências desses artigos, capítulos de livros e artigos históricos foram fornecidos pelo arquivo pessoal dos próprios autores e foram também incluídos nesta revisão. Os dados apresentados são os mais relevantes encontrados e demonstram o pioneirismo e a persistência de diversos profissionais da saúde que conseguiram disseminar o conhecimento da ressuscitação cardiopulmonar.

**Descritores:** Ressuscitação/história. Ressuscitação cardiopulmonar. Emergências. Reanimação cardiopulmonar.

## RESSUSCITATION IN BRAZIL AND WORLDWIDE AND ILCOR (INTERNATIONAL LIAISON COMMITTEE ON RESUSCITATION): HISTORY AND 2010 CONSENSUS ON CARDIOPULMONARY RESSUSCITATION AND EMERGENCY CARDIOVASCULAR CARE

There is a large number of fascinating scientific papers and publications describing cardiopulmonary resuscitation techniques, their evolution worldwide and in Brazil and the history of the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). This article is aimed at presenting a historical review of some of the greatest contributions in the field of cardiopulmonary resuscitation, giving a brief summary of this chapter in the history of emergency care. We identified 448 manuscripts and book chapters in SciElo and LILACS (1969-2010) and Medline (1969-2010), using the keywords cardiopulmonary resuscitation, cardiopulmonary arrest, cardiac arrest and history. Additionally, references of these manuscripts, book chapters and historical papers were provided by the authors' personal archives and were also included in this review. We report the most relevant findings, which demonstrate the pioneer experience and persistence of many health care providers who were able to disseminate knowledge on cardiopulmonary resuscitation.

**Descriptors:** Resuscitation/history. Cardiopulmonary resuscitation. Emergencies.

---

<sup>1</sup> Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) – São Paulo, SP.

<sup>2</sup> Escola de Medicina – Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo, SP.

<sup>3</sup> Duke University Medical Center – Durham, Estados Unidos.

<sup>4</sup> Children Hospital of Philadelphia – Philadelphia, Estados Unidos.

Endereço para correspondência:

Sergio Timerman – Diretoria da Escola de Ciências da Saúde – Universidade Anhembi Morumbi – Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 – 1º andar – São Paulo, SP – CEP 03164-000

---

**A** ressuscitação de indivíduos aparentemente mortos tem sido tentada desde os tempos antigos. Encontram-se citações detalhadas de tentativas de manobras de ressuscitação na Bíblia (no Primeiro e no Segundo Livro dos Reis 17,17-22)<sup>1</sup>, todas sempre consideradas infrutíferas; porém, em meados do século XVIII, a humanidade finalmente começou a acreditar na possibilidade de execução de manobras efetivas para ressuscitação. Na década de 1960, as técnicas de ressuscitação tornaram-se evidência científica. É grande o número de artigos científicos publicados, que descrevem sobre as primeiras tentativas de ressuscitação e como se comportou sua evolução. As ações fundamentais atuais estão fortemente baseadas nessa evolução do conhecimento sobre mecânica de compressões torácicas e aplicabilidade da desfibrilação. Este artigo tem por objetivo apresentar uma narrativa histórica de algumas das maiores contribuições na área da ressuscitação cardiopulmonar.

## HISTÓRIA DA RESSUSCITAÇÃO

As referências históricas das manobras de ressuscitação cardiopulmonar (RCP) datam da Antiguidade. Existem indicações dessa prática no Antigo Egito, há mais de 5 mil anos.<sup>2</sup> As contradições históricas acontecem já na própria Bíblia.

Discute-se que o profeta Elias teria reanimado o filho da viúva de Sarepta (I Reis 17:17-22) e, apesar de não se ter uma descrição tão rica em detalhes quanto a do profeta Eliseu (II Reis 4:34-3514), esta antecederia à ressuscitação cardiopulmonar realizada por Eliseu (Figura 1).<sup>3</sup>



**Figura 1.** “Sopro de vida – O profeta Eliseu” (adaptado da pintura original de Frederick Leighton – The Leighton House Museum).

Dos tempos bíblicos até a Idade Média, muitos se preocuparam com a questão da ressuscitação, entre eles Galeno (130 a 200 D.C.). Em seus experimentos, chegou a usar foles para inflar os pulmões de animais mortos. Entretanto, Galeno acreditava que um espírito vital, chamado pneuma, e que não era exatamente o ar, entrava pelos pulmões e seguia para o resto do corpo. Ensinava, também, que o calor da vida era produzido no coração, iniciando no nascimento e extinguindo-se na morte. A crença na incapacidade de restabelecer o calor da vida e de fornecer pneuma durante a respiração fez com que se acreditasse ser inútil tentar a ressuscitação. Suas pesquisas, geralmente em porcos e macacos, foram tão respeitadas que, até o século XVI, Galeno foi considerado a autoridade máxima no que dizia respeito à saúde e à doença.<sup>4</sup>

Em 1543, Andreas Vesalius, em seu tratado de anatomia chamado “De Humani Corporis Fabrica” (“A Estrutura do Corpo Humano”) (Figura 2), começou a abalar as antigas su-



**Figura 2.** “De Humani Corporis Fabrica” (“A Estrutura do Corpo Humano”), livro de anatomia humana escrito por Andreas Vesalius (1543).

perstições galênicas. Seus estudos contêm ainda uma descrição da primeira tentativa de ressuscitar porcos e cães com o uso de traqueotomia, intubação e expansão intermitente dos pulmões.<sup>5</sup> Apesar da intensa atividade intelectual que existiu durante a Renascença, não há registros de tentativas de ressuscitação, pois a morte era considerada imutável e qualquer tentativa de revertê-la seria considerada contra os preceitos da Igreja Cristã, resultando em morte na fogueira. Foi somente no século XVIII, quando se iniciaram os experimentos científicos, que o conhecimento sobre o corpo humano pôde se expandir. O médico inglês William Harvey, 75 anos depois, continuou a tradição de Vesalius. Harvey foi o primeiro a prover a descrição definitiva do sistema circulatório. Em 1628 ele publicou seu estudo “Exercitatio Anatomica de Motu

Cordis et Sanguinis in Animalibus” (“Estudo Anatômico do Movimento do Coração e do Sangue em Animais”) (Figura 3).<sup>6</sup> A despeito dessa evolução, entre 1700 e 1767, índios navajos americanos, maias, incas peruanos e, posteriormente, cidadãos ingleses ainda usavam um rústico método de tentativa de reanimação, que consistia na inserção de fumaça quente, reservada em uma bexiga de animal, através do reto da vítima (Figura 4A).<sup>1-6</sup> Essa mesma técnica tinha sido descrita no fim do Império Romano, em 476 a.C., com aplicação de calor ao corpo inerte através de objetos quentes ou queimantes sobre o abdômen (fumigação) (Figura 4B), até a flagelação, chicoteando-se com urtiga (planta cujas folhas são irritativas, contendo ácido fórmico) ou outro instrumento (Figura 5). Em 1530, o cientista Paracelsus, utilizando raciocínio e metodologia científica de investigação, avaliou o uso de foles de lareira (Figura 6) para introdução de ar nos pulmões de indivíduos aparentemente mortos, caracterizando as primeiras e rústicas tentativas de ventilação artificial, ainda que o princípio fisiológico seja semelhante ao atual (ventilação sob pressão positiva), utilizando as unidades bolsa-valva-máscara.<sup>1-6</sup> O fim do século XVIII à metade do século XX caracterizou-se por um período supostamente mais embasado, porém sem nenhuma base científica, quando surgiram vários métodos manuais de ventilação artificial. Em sua maioria, esses métodos envolviam grande número de manipulações do tórax e/ou do abdômen da vítima, na tentativa de insuflar ou desinsuflar os pulmões; ocasionalmente, conseguia-se algum resultado, embora se ignorasse que a obstrução da via aérea superior provocada pela língua era o principal mecanismo. Dentre as manobras mais usadas estava a da marinha alemã, que utilizava barris para rolar vítimas de afogamento, a fim de reanimá-las (Figura 7). Supunha-se que esses movimentos ritmados de compressão e relaxamento do tórax permitiam a troca de ar.<sup>1-6</sup> Em 1803, médicos russos passaram a adotar o enterro parcial da vítima, com o objetivo de propiciar a compressão do tórax (Figura 8). Aproximadamente em 1812, os europeus e os chineses passaram a posicionar o corpo da

vítima sobre cavalos em trope, acreditando que esse movimento ativaria seus pulmões e retornaria a respiração<sup>1-6</sup> (Figura 9).

Merece destaque o trabalho de Massius, professor de medicina, intitulado “Handbook of National Science of Medicine for Theologist”, de 1817, que não teve a divulgação necessária, mas de valor

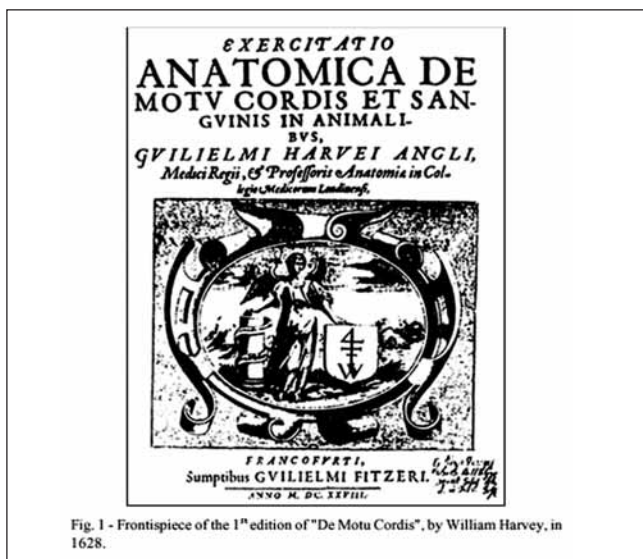
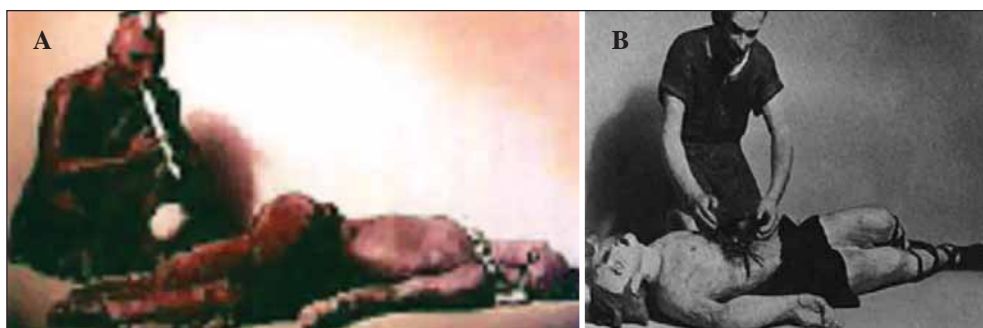


Fig. 1 - Frontispiece of the 1<sup>st</sup> edition of “De Motu Cordis”, by William Harvey, in 1628.

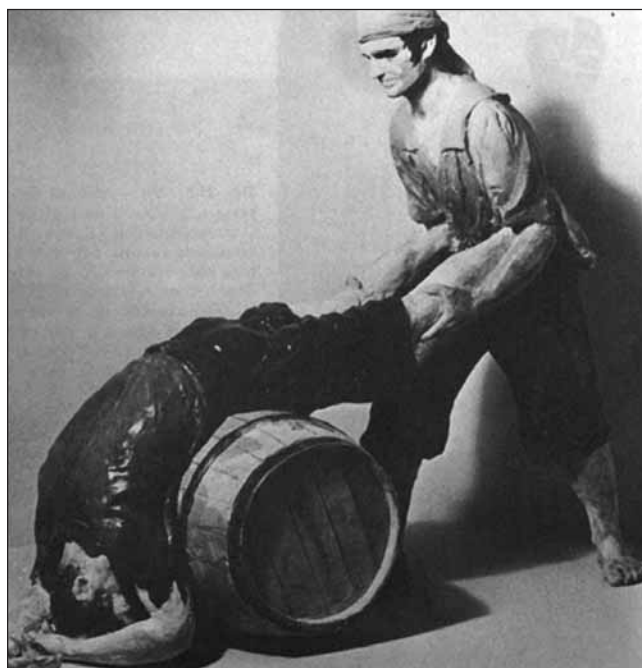
**Figura 3.** Página frontal da primeira edição de “Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus” (“Estudo Anatômico do Movimento do Coração e do Sangue em Animais”), de William Harvey (1628).



**Figura 4.** Métodos de calor (A) e fumigação (B).



**Figura 5.** Método da flagelação.



**Figura 7.** Método do rolamento sobre barril.



**Figura 6.** Método de foles.



**Figura 8.** Método do enterro parcial.

inestimável.<sup>4</sup> Em decorrência dos poucos conhecimentos sobre os fenômenos envolvidos e das poucas aplicações efetivas na Antiguidade, a possibilidade de reversão do estado terminal só se tornou possível a partir de 1900 em ambiente hospitalar e por volta de 1960 em ambiente extra-hospitalar.<sup>7</sup> O desenvolvimento da moderna ressuscitação cardiopulmonar tem permitido que se modifique o curso da morte. Vários relatos de sucesso na ressuscitação cardiopulmonar apareceram na literatura, no início deste século. Keen, em 1904, utilizando massagem cardíaca interna. Crile & Dolley, em 1906, descreveram o método experimental de ressuscitação cardiopulmonar usando compressão torácica, ventilação artificial com uso de epinefrina parenteral.<sup>8</sup> Stephenson, em 1950, popularizou o método da toracotomia de emergência, com massagem car-

díaca interna. Em 1956, Zoll reverteu a fibrilação ventricular por meio da desfibrilação elétrica sem toracotomia.<sup>8</sup> Em 1958, Safar, Elam, Gordon e Redding publicaram estudos sobre o controle das vias aéreas e ventilação boca a boca, os quais possibilitaram, juntamente com o trabalho de Kouwenhoven, Jude e Knickerbocker (massagem cardíaca externa), a popularização das manobras de ressuscitação cardiopulmonar.<sup>8-10</sup>





Figura 9. Método do trote.

## RESSUSCITAÇÃO OU REANIMAÇÃO?<sup>11</sup>

A reanimação compõe-se do prefixo re + anima + sufixo -ção. *Anima*, em latim, tanto significa sopro, respiração, como vida e alma. Aqui se tem a identificação da vida com a entrada de ar nos pulmões.

A ressuscitação origina-se do latim *resuscitatio, onis*, do verbo *resuscito, are*, formado da partícula *re*, no sentido de renovação, e o verbo *suscito, are*, que, entre outras acepções, tem a de despertar, acordar, recobrar os sentidos. Em suas raízes etimológicas, *suscito*, por sua vez, deriva do verbo *cito, ciere*, que significa pôr em movimento. Assim, o sentido primordial de ressuscitar é o de restabelecer o movimento, ou seja, a vida. E a vida depende basicamente da respiração e do movimento do sangue, noção que remonta às antigas civilizações.

Há a tendência de empregar reanimação, em lugar de ressuscitação, nos casos de parada cardíaca, pela conotação mágico-religiosa que adquiriu o termo ressuscitação. Ressuscitar traz imediato significado de milagre da ressurreição, volta à vida de quem já se encontrava definitivamente morto, como nos exemplos bíblicos do próprio Cristo.

A despeito de tais argumentos, o termo ressuscitação é o preferido nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), que colocam reanimação em segundo plano, como sinônimo.

## RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR MODERNA

Em 1960, um novo dado extremamente importante foi incluído nos conceitos de reanimação de emergência, a partir

da observação feita por Kouwenhoven, Jude e Knickerbocker<sup>1,10</sup> de que a compressão sobre o terço inferior do esterno, feita adequadamente, fornecia circulação artificial suficiente para manter a vida em animais e seres humanos com parada cardíaca. O grande interesse por essa técnica de compressão cardíaca externa levou à verificação rápida de seus resultados. Estudos posteriores indicaram a necessidade de associação da massagem cardíaca externa com a respiração artificial para a técnica de reanimação cardiopulmonar por Safar et al.<sup>12</sup> e confirmada por Jude e Elam<sup>13</sup>, e por Jude, Kouwenhoven e Knickerbocker<sup>14</sup>. Essa associação de respiração artificial com circulação artificial foi uma das recomendações mais importantes feitas pelo *International Symposium on Emergency Resuscitation*, realizado em Stavanger, Noruega, em agosto de 1961.<sup>15</sup>

Percebendo o grande potencial da reanimação cardiopulmonar, em 1961, a American Heart Association criou um Comitê de Reanimação Cardiopulmonar, que mais tarde se transformou no *Committee on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Care*. Essa organização tomou a frente de um esforço intensivo para maiores pesquisas, para programas de treinamento e para a padronização da ressuscitação cardiopulmonar. Sua campanha continua até hoje e abriu os horizontes da ressuscitação cardiopulmonar, incluindo todos os aspectos do suporte básico de vida (*Basic Life Support*, BLS) e do suporte de vida avançado (*Advanced Cardiac Life Support*, ACLS).

Desde os trabalhos iniciais, em 1970, muito se tem aprendido nesse campo. Os trabalhos científicos experimentais têm sido promissores na área de proteção cerebral, contudo grande parcela tem falhado em suas aplicações clínicas. Cabe ressaltar a necessidade de estudos que realmente comprovem a eficácia das manobras propostas ao longo da história. Poucos estudos clínicos, randomizados, duplo cegos, controlados com placebo, apareceram na literatura quando se considera a importância do assunto.

O desenvolvimento de manequins para treinamento da ressuscitação cardiopulmonar ocorreu concomitantemente às evoluções iniciais das técnicas de ressuscitação cardiopulmonar e dos programas de treinamento. Enquanto os primeiros métodos manuais podiam ser simulados ou praticados entre os próprios colegas de um curso de treinamento, a massagem cardíaca eficaz podia causar traumatismo e necessitava de manequins bem semelhantes aos seres humanos. Estimulado pela Scandinavian Society of Anesthesiologists, Laerdal<sup>16</sup>, que fazia bonecas em Stavanger, Noruega, criou a Resusci Anne<sup>®</sup>, um manequim com coração, pulmões e pulso carotídeo. Ela tornou-se a progenitora de toda uma família de manequins, incluindo Resusci-Andy<sup>®</sup>, Resusci-Baby<sup>®</sup>, Anatomic Resusci-Anne<sup>®</sup>, Arrhythmia Resusci-Anne<sup>®</sup> e Recor-

ding Resusci-Anne®, e das atuais gerações Sim Man®, Sim Baby® e SIM 3G®. Esses manequins tornaram-se fundamentais para um bom treinamento de ressuscitação cardiopulmonar em todo o mundo.<sup>17,18</sup>

Em relação à Resusci Anne, uma breve e romantizada história merece rápido relato: esse, sem dúvida, é o manequim para treinamento em ressuscitação mais conhecido em todo o mundo. Laerdal projetou essa manequim com base em pesquisas de Safar e Elam, e a introduziu em treinamentos, primeiramente em 1960. Um dos grandes enigmas está na face do manequim: relata-se que é baseada em uma máscara mortuária de uma jovem desconhecida que se afogou no rio Sena (Paris, França), por volta de 1880. Naquela época, os corpos recuperados no rio comumente permaneciam em exposição, aguardando a reivindicação da família, fato que nunca aconteceu com a jovem em questão. Ninguém sabe qual o motivo pelo qual o corpo não foi reclamado, sendo enterrado como indigente. Mas o assistente funerário, tocado por sua beleza e por seu sorriso doce, fez uma máscara mortuária, de modo a permitir alguma identificação futura.

A imagem assombrosa da jovem que sorria delicadamente tocou os corações de Paris, e várias cópias da máscara mortuária, chamada “L’Inconnue de la Seine” (“A Desconhecida do Sena”), foram encomendadas (Figura 10). Essas cópias comuns foram distribuídas entre os salões da França, e sua



**Figura 10.** “L’Inconnue de la Seine” (“A Desconhecida do Sena”).

história foi romantizada por escritores franceses e alemães. Assim, quando chegou o momento de se escolher um rosto para o manequim de salvamento, o sorriso de uma mulher francesa desconhecida cuja vida curta teve antecipado trágico fim se transformou na “face mais beijada” do mundo, ajudando a conservar vidas de tantos outros.

O entusiasmo inicial pela ressuscitação cardiopulmonar e os possíveis riscos de seu uso indiscriminado levaram à realização de um relatório sobre seus riscos e benefícios, em editorial no *Circulation*, em setembro de 1965,<sup>17</sup> assinado pela American Heart Association (AHA), pela American Red Cross (ARC) e pela Industrial Medical Association (IMA). Nesse editorial era sugerido que a ressuscitação cardiopulmonar fosse uma “técnica médica” para ser aplicada apenas por pessoas cuidadosamente treinadas, que o treinamento da ressuscitação cardiopulmonar para o público em geral fosse adiado até que houvesse mais dados acumulados, e que a ênfase fosse dada ao treinamento de médicos, dentistas, enfermeiros e socorristas especialmente qualificados.

Com o acúmulo de maiores experiências sobre os benefícios e riscos da ressuscitação cardiopulmonar, em maio de 1966 foi publicado um relatório assinado pela AHA, ARC, IMA e pelo U.S. Public Health Service, na revista *Circulation*, que mudou o conceito da técnica para “técnica de emergência”.<sup>17,18</sup> Acentuou a necessidade de treinamento e retreinamento para garantir o reconhecimento imediato da necessidade de ressuscitação cardiopulmonar e de sua boa execução. Solicitava que o treinamento fosse amplamente disseminado pelos membros de equipes médicas, odontológicas, de enfermagem e de outras profissões ligadas à saúde. Entretanto, recomendava que o treinamento da ressuscitação cardiopulmonar para o público em geral deveria aguardar mais dados.

## DESFIBRILAÇÃO CARDÍACA

A primeira desfibrilação com êxito, em animais, foi relatada por Kouwenhoven, em 1933.<sup>19</sup> No entanto, a técnica não foi mais referida até 1947, quando Beck et al.<sup>20</sup> descreveram a aplicação, com êxito, de uma corrente elétrica diretamente no coração humano, usando corrente alternada.

Em 1954, Zoll et al.<sup>21</sup> relataram o uso de corrente elétrica alternada indiretamente através do tórax com sucesso, dando início ao princípio do uso dos marca-passos transcutâneos. Em 1962<sup>22</sup>, Bernard Lown provou que o uso da corrente contínua era superior nas desfibrilações e iniciou os princípios da cardioversão elétrica no tratamento das arritmias. Como resultado de seus esforços em atar relações de amizade com cardiologistas russos durante a guerra fria, recebeu o Prêmio Nobel da Paz, juntamente com um colega russo.

## HISTÓRIA DA RESSUSCITAÇÃO NO BRASIL

### O pioneiro da ressuscitação cardiopulmonar no Brasil:

#### John Cook Lane

John Cook Lane (Figura 11) iniciou seu interesse e seus estudos pela reanimação cardiorrespiratória em 1960, sob influência direta de Archer S. Gordon, um dos pioneiros da reanimação moderna.

Retornando ao Brasil, precisamente a Campinas, em 1961, Lane não encontrou nenhum centro de ensino ou profissional focado na área de reanimação, o que imediatamente o motivou a iniciar seus trabalhos de ensino e pesquisa, estendendo-os ao Brasil e ao exterior (Peru, Chile, Argentina, República Popular da China, Alemanha Ocidental e Estados Unidos). As primeiras publicações de Lane, na área, foram feitas em 1963.<sup>23,24</sup> Seu primeiro estudo comparou os métodos de respiração artificial (sem equipamento) de Howard e Silvester e os métodos da ventilação boca a boca (VBB) e da compressão torácica externa (CTE) isolada em voluntários adultos (com consentimento por escrito), anestesiados, curarizados e intubados. Os trabalhos provaram a superioridade da ventilação boca a boca sobre os demais métodos.<sup>23,24</sup>

A partir de agosto de 1961, Lane iniciou, também, um programa de palestras e demonstrações em manequins, em inúmeras instituições espalhadas pelo Brasil. Essas demonstrações tinham a finalidade inicial de ensinar o ABC da reanimação (*Airmay, Breathing, and Chest compression*), com demonstrações e cursos práticos para grupos de até 30 médicos e paramédicos (cursos com duração média de cinco horas cada), certamente precursores dos modernos cursos de imersão em ressuscitação cardiopulmonar, também comuns nos

dias atuais.<sup>25</sup> Lane foi ainda o primeiro a trazer ao Brasil os cursos de suporte avançado de vida em pediatria (PALS) de Leon Chameides, “o pai da reanimação pediátrica”, este último em duas ocasiões (1984 e 1985), em Campinas (SP) e Belo Horizonte (MG).

Durante o primeiro curso de PALS realizado em Campinas, Chameides revelou que aquele era o segundo curso de sua carreira e o segundo curso de PALS a ser realizado em todo o mundo.<sup>25,26</sup>

### Ressuscitação cardiopulmonar no Brasil:

#### a história continua

Ari Timerman (Figura 12), em 1976, teve o interesse despertado para a ressuscitação cardiopulmonar. Tratava-se de tema ainda pouco divulgado no Brasil, mesmo no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em São Paulo (SP), instituição à qual pertence até os dias atuais. Ari Timerman deu início a seus estudos ao ter acesso às diretrizes da AHA, com o apoio fundamental de Adib Jatene e Josef Feher, responsável pelo desenvolvimento do primeiro modelo comercial de desfibrilador externo produzido no Brasil, nos idos de 1963, tornando-se o primeiro autor brasileiro a publicar um livro sobre ressuscitação cardiopulmonar.<sup>6,25-27</sup> O “Manual de Ressuscitação Cardiopulmonar”<sup>27</sup>, obra de grande relevância e com subseqüentes reedições, rapidamente se tornou uma referência nacional e, graças a sua extensa distribuição e impacto em todo o território nacional, posicionou, definitivamente, Ari Timerman como um dos grandes pioneiros no País em ressuscitação cardiopulmonar. Na seqüência, desenvolveu sólida e contínua área de pesquisa na documentação do atendimento e análise de sobrevida da ressuscitação cardiopulmonar.<sup>28,29</sup>



Figura 11. John Cook Lane.



Figura 12. Ari Timerman.

Ari Timerman, como Lane, também foi um difusor do conhecimento em ressuscitação cardiopulmonar, com vídeos, aulas diversas em todo o País, além da relevante participação em diversos consensos nacionais e mundiais de ressuscitação cardiopulmonar, marcando sempre a posição do Brasil como respeitável centro de difusão e pesquisa em ressuscitação cardiopulmonar.

Em 1986, foi estabelecida a primeira Comissão Nacional de Reanimação e Emergências Cardíacas em congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)<sup>25</sup>, realizado em Porto Alegre (RS). A esses médicos coube o crédito de espalhar o “evangelho” da reanimação pelo Brasil. A comissão foi presidida durante dez anos por Lane. No Brasil, o Comitê Nacional de Ressuscitação abraçou a educação continuada em emergências cardiovasculares e ressuscitação, e, com organização e entusiasmo ímpares e rigoroso controle de qualidade, fez com que o Brasil se tornasse o modelo para diversos países do mundo.<sup>6,26</sup>

Para atender os anseios da AHA e da ECC FIC, em 2001, foi criado o Conselho Nacional de Ressuscitação (CNR), mais representativo, abrangente, inter e multidisciplinar. O Conselho foi estruturado com as seguintes especialidades, com grande abrangência multidisciplinar:

- Sociedade Brasileira de Cardiologia;
- Sociedade Brasileira de Clínica Médica;
- Sociedade Brasileira de Anestesiologia;
- Associação Brasileira de Medicina de Tráfego e Acidentes;
- Sociedade Brasileira de Atendimento Integrado ao Trauma;
- Sociedade Brasileira de Medicina Aeroespacial;
- Sociedade Brasileira de Pediatria;
- Colégio Brasileiro de Cirurgias;
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira.

#### **HISTÓRIA DO BLS, DO ACLS E DE OUTROS CURSOS NO BRASIL E DISSEMINAÇÃO DO CONCEITO DE RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR – A INCLUSÃO DO BRASIL NO CIRCUITO DE CONSENSOS E DIRETRIZES INTERNACIONAIS**

Com o objetivo de aprimorar o tratamento das emergências cardiovasculares, foram desenvolvidos nos Estados Unidos, na segunda metade da década de 1970, os cursos de ACLS.<sup>6,26</sup> Lane, uma vez mais, exerceu papel pioneiro ao organizar e executar o primeiro curso similar ao ACLS do Brasil e o segundo PALS, ambos realizados em Campinas. Após essa primeira iniciativa, ocorreu um hiato de cerca de dez anos sem cursos, até que em 1996 Sergio Timerman (Figura 13) iniciou os contatos e logística para trazer o ACLS ao Brasil, através do Hospital Israelita Albert Einstein, de São Paulo (SP). Esse contato resul-



**Figura 13.** Sergio Timerman.

tou no envio, em julho e agosto de 1996, de um grupo de 18 médicos e enfermeiras para o Medical Training and Simulation Laboratory (MTSL) da Universidade de Miami (Estados Unidos), onde realizaram o curso de provedor de ACLS, seguido do curso de instrutor, sob supervisão de Daniel Kett.<sup>6,26</sup>

Foram, então, formados os primeiros instrutores brasileiros: Arnaldo Liechtensteins, Carlos V. Serrano Jr., Daniel Born, Edison Ferreira de Paiva, Flávio Tarasoutchi, Hugo Deutsch, Milton Glezer, Ricardo Botticini Peres, Sergio Timerman, Élcio Pfeferman, Luiz Antonio Paoliello Factore, Maria Cecília Toledo Damasceno e Silvia Regina Rios Vieira, e as enfermeiras Ana Paula Freitas, Cláudia Garcia Barros, Lourdes Segawa, Maria Beatriz Rosa e Yara Mitiko Sako.

O novo curso de provedor de ACLS realizado no Brasil ocorreu em 27 e 28 de setembro de 1996, no Hospital Albert Einstein, formando-se os primeiros 20 provedores. Naquele ano, nos dias 30 de novembro e 1º de dezembro, foi realizado ainda outro curso, certificando-se mais 21 médicos e 5 enfermeiras. Os primeiros cursos no Brasil tiveram sua direção sob a responsabilidade de instrutores provenientes do MTSL de Miami, entre eles Nabil El Sanadi. O primeiro novo curso de instrutor realizado no Brasil ocorreu no Hospital Albert Einstein, em 28 de fevereiro de 1997, formando-se mais 14 instrutores de São Paulo, um da Bahia e cinco do Rio de Janeiro. No dia 3 de agosto do mesmo ano, formaram-se mais 12 instrutores do Rio de Janeiro, no primeiro curso de instrutor fora de São Paulo, seguido posteriormente de um curso de instrutores em Belo Horizonte (MG). No mesmo ano levou um grupo

para também trazer em definitivo o curso de PALS e, no Brasil, deu início às atividades de BLS. Sergio Timerman foi também fundamental para a inclusão do Brasil no circuito de cursos da AHA, fortalecendo os laços do País com os programas de ressuscitação da AHA, ocupando o cargo de presidente da Interamerican Heart Foundation e incluindo grupos do Brasil em todas as diretrizes de ressuscitação cardiopulmonar da AHA/Aliança Internacional dos Comitês de Ressuscitação (*International Liaison Committee on Resuscitation*, ILCOR) desde então. Sergio Timerman propiciou, também, a vinda ao País de renomados pesquisadores e médicos do programa de emergências da AHA, como os extraordinários professores Karl Kern e Nabil El Sanadi, exemplos para todos os instrutores e pesquisadores nacionais.<sup>6,26</sup> Durante esse novo período inicial do ACLS no Brasil, a Fundação do Coração (Funcor) da SBC, atual Diretoria de Promoção de Saúde Cardiovascular da SBC (SBC/Funcor), foi o primeiro e principal centro de treinamento de ACLS no País, e responsável direto pela formação de novos instrutores e, de certa forma, pela disseminação de novos centros. ACLS, PALS e BLS tornaram-se cursos cada vez mais conhecidos, divulgados e procurados no Brasil, motivando, nesses últimos 13 anos efetivos do programa, a formação de diversos centros de treinamento atuantes. Durante sua gestão na SBC/Funcor e CNR, introduziu, junto com Manoel Canesin, a primeira lei de desfibrilação e publicou na SBC a importância da desfibrilação imediata<sup>30</sup>, produziu novas diretrizes brasileiras<sup>31</sup>, integrando e fundando o ILCOR e participando ativamente dos consensos 2000, 2005 e 2010. O Brasil integrou-se totalmente no campo da internacionalização do conhecimento de ressuscitação.

O fato é que, apesar de já se terem sido realizados cursos em quase todos os Estados brasileiros, o Brasil continua um imenso território em que a maioria dos profissionais de saúde e a população em geral ainda necessitam da fundamental oportunidade de receber treinamento em ressuscitação cardiopulmonar, considerando termos, parafraseando Safar (Figura 14), “muito bons cérebros para preservar e são muitos os jovens corações que ainda param neste país”.<sup>32</sup>

## CONSENSOS

Em 1966, a National Academy of Sciences e o National Research Council dos Estados Unidos realizaram a primeira reunião de consenso sobre ressuscitação cardiopulmonar e estabeleceram os métodos utilizados na época pela AHA.<sup>33</sup> Várias reuniões de consenso se sucederam (1973, 1979, 1985, 1992, 2000, 2005 e 2010), todas objetivando revisar os avanços propostos e recomendá-los na presença de forte evidência científica.



Figura 14. Peter Safar.

## ILCOR

O ILCOR foi formado em 1992, com o intuito de promover um fórum entre as principais organizações de ressuscitação de todo o mundo. Ainda que os critérios para a participação não tivessem sido rigorosamente definidos, esperava-se que as organizações-membro tivessem uma participação ativa na criação das diretrizes de ressuscitação cardiopulmonar, preferivelmente que servissem para mais de um país, e que fossem multidisciplinares. No momento, o ILCOR compreende representantes da AHA, do ERC, do Heart and Stroke Foundation of Canada (HSFC), do Australian and New Zealand Committee on Resuscitation, do Resuscitation Councils of Southern Africa (RCSA) e do InterAmerican Heart Foundation (IAHF). Recentemente foi incorporado o Comitê Asiático de Ressuscitação. Os objetivos/missão do ILCOR são:

- Fornecer um mecanismo pelo qual a ciência internacional, o conhecimento relevante para a ressuscitação cardiopulmonar e o atendimento de emergência cardiovascular sejam identificados e analisados.
- Promover um fórum para discussão e coordenação mundial de todos os aspectos da ressuscitação cardiopulmonar e cerebral, do acidente vascular encefálico e das síndromes coronárias agudas.
- Periodicamente desenvolver e publicar um consenso sobre a ciência da ressuscitação.
- Quando possível, publicar recomendações do tratamento aplicável a todas as organizações-membros. Esse mecanismo

de consenso pode ser utilizado pelas organizações-membro para fornecer orientações consistentes sobre ressuscitação.

– Incentivar a coordenação de desenvolvimento de orientação e publicação de suas organizações-membro.

– Embora o foco principal seja a avaliação da ciência da ressuscitação cardiopulmonar e o atendimento de emergência cardiovascular, o ILCOR abordará também a eficácia da educação e treinamento, e abordagens para a organização e execução do atendimento de emergência cardiovascular.

– Criação de pesquisas científicas nas áreas da ressuscitação em que haja falta de dados ou existam controvérsias.

– Promover a disseminação de informações para o treinamento e a educação em ressuscitação.

– Fornecer um mecanismo para coletar, revisar e compartilhar dados científicos internacionais de ressuscitação.

– Fazer com que as declarações sejam adequadas a temas específicos relacionados à ressuscitação, de modo que reflitam um consenso internacional.

O ILCOR se reúne duas vezes por ano, alternando, geralmente, entre um local nos Estados Unidos e um local em outra parte do mundo. Em colaboração com a AHA, o ILCOR produziu as primeiras Diretrizes Internacionais de Ressuscitação Cardiopulmonar em 2000 e 2005. De novo o ILCOR promoveu uma ampla revisão com base em evidências científicas, que culminou com o Consenso Internacional de Ciência em Ressuscitação Cardiopulmonar e Atendimento em Emergências Cardiovasculares com Recomendações de Tratamento na conferência de 30 janeiro a 6 de fevereiro de 2010 (Figura 15). Os procedimentos dessa reunião forneceram o material para as organizações de consensos regionais escreverem suas diretrizes de ressuscitação.



Figura 15. Linha do tempo.

A criação do ILCOR estabeleceu uma oportunidade única para a colaboração mundial nas diretrizes de ressuscitação e treinamento nos últimos 20 anos.

## HISTÓRIA DO ILCOR

1990 – Em junho, representantes da AHA, do ERC, do HSFC e do Australian Resuscitation Council participaram de uma reunião, organizada pela Laerdal Foundation, no mosteiro de Utstein, na remota ilha Mosteroy, Noruega. O propósito dessa reunião era discutir os problemas de nomenclatura na ressuscitação e a falta de padronização de linguagem nos relatórios relativos à parada cardíaca em adultos em ambiente extra-hospitalar. Esse foi o primeiro empreendimento colaborativo importante envolvendo os Conselhos de Ressuscitação existentes em todo o mundo. Outra reunião aconteceu em dezembro desse mesmo ano, em Surrey, Inglaterra, onde foi tomada a decisão de se adotar o termo “Utstein-style” (“modelo de Utstein”) para uniformizar os relatórios de dados de paradas cardíacas fora do hospital.<sup>34</sup> A partir desse marco, que foi a reunião no mosteiro de Utstein, foram publicadas muitas declarações adicionais ao consenso das declarações internacionais “Utstein-style”, incluindo relatório uniforme de suporte avançado de vida para neonatos<sup>35</sup> e pediatria<sup>36</sup>, pesquisa laboratorial em ressuscitação cardiopulmonar<sup>37</sup>, ressuscitação intra-hospitalar<sup>38</sup> e registros de ressuscitação cardiopulmonar<sup>39</sup>.

1992 – A Quinta Conferência de Ressuscitação Cardiopulmonar e Atendimento em Emergências Cardiovasculares [*Fifth National Conference on Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiac Care (ECC)*] foi realizada em Dallas (Texas, Estados Unidos), em fevereiro de 1992. Graças à generosidade da AHA, mais de 25% dos delegados vieram de fora dos Estados Unidos, representando mais de 25 países e 53 organizações internacionais. Foi uma oportunidade ideal para a discussão de temas internacionais, galgada na cooperação já alcançada na primeira reunião de Utstein. A Conferência enfocou três temas: 1) necessidade de apoio internacional para os países desenvolverem atendimento em emergências cardiovasculares efetivo; 2) criação de uma infraestrutura permanente para cooperação internacional; e 3) necessidade de diretrizes internacionais comuns e de uma conferência internacional de ressuscitação cardiopulmonar e atendimento em emergências cardiovasculares. Um Painel de Discussão sobre Ressuscitação Cardiopulmonar e Atendimento em Emergências Cardiovasculares, copresidido por Richard Cummins e Douglas Chamberlain, incluiu palestrantes dos Estados Unidos, do Canadá, da Europa, da Austrália e da África do Sul. O relatório final dessa Conferên-

cia recomenda que a maioria das organizações existentes com responsabilidade de diretrizes em ressuscitação cardiopulmonar e atendimento em emergências cardiovasculares deveria procurar sincronizar sua revisão das diretrizes, com o objetivo de publicar atualizações no mesmo ano. Com tal programação, as organizações poderiam criar grupos de trabalho internacionais, formando um quadro com os principais especialistas de todo o mundo em suas respectivas áreas de atuação. Esses grupos poderiam oferecer revisões da literatura internacional e, baseados no compartilhamento científico e em experiências, fariam sugestões para as modificações nas diretrizes. As modificações propostas, com o suporte científico que as gerou, seriam oferecidas como evidências para a maioria das organizações internacionais para suas próprias reuniões e deliberações: à AHA, Canadian Heart and Stroke Foundation, à ERC, às associações ou sociedades na América Latina, Austrália, África e Ásia, para todos os países ou organizações multinacionais que quisessem participar. As modificações propostas seriam examinadas por essas organizações. Se a ciência fosse incontestável, é provável que as modificações fossem adotadas com ou sem alterações, levando em consideração necessidades e realidades locais.

Esse plano de cooperação internacional teria grandes vantagens nas disposições existentes: 1) os maiores especialistas teriam comunicação e cooperação proveitosas; 2) as orientações para as diretrizes provavelmente teriam menos interferência do hábito, da tradição ou da pressão do dia a dia; 3) as diretrizes geradas dessa maneira seriam amplamente aceitas dentro das organizações existentes; 4) provavelmente seria alcançada maior similaridade (ou mesmo identidade) das diretrizes sem o receio de que um grupo fosse subvertido por outro; 5) existiria o potencial para eventuais diretrizes universais; e 6) as organizações existentes não sentiriam risco para sua independência ou autonomia.

O evento “Resuscitation 92”, ocorrido em Brighton, Inglaterra, em novembro de 1992, foi a primeira conferência internacional realizada pelo grupo europeu. Ao final da conferência, representantes das organizações produtoras das diretrizes (ERC, AHA, Heart and Stroke Foundation of Canada, Australian Resuscitation Council e Resuscitation Council of Southern Africa) realizaram a primeira reunião do ILCOR. Presidida por Douglas Chamberlain, nessa reunião foi proposta a necessidade de haver cooperação internacional contínua por meio de um comitê de ligação permanente, compreendendo organizações ativas e bem estabelecidas, que, no momento, estivessem fazendo diretrizes e que fossem de maneira geral naturalmente multinacionais ou multidisciplinares.

1993 – No *Update in Sudden Cardiac Death Congress* (Congresso de Atualização em Morte Súbita Cardíaca), reali-

zado em Viena, Áustria, em março de 1993, o recém-formado ILCOR realizou sua segunda reunião, na qual foi adotada uma Declaração de Missão formal:

“Para fazer um mecanismo de consenso pelo qual a ciência internacional e o conhecimento relevante de cuidados de emergência cardíaca possam ser identificados e revisados. Esse mecanismo de consenso será usado para elaborar diretrizes internacionais consistentes no atendimento em emergências cardiovasculares para Suporte Básico de Vida (SBV) [BLS], Suporte de Vida em Pediatria (SVP) [PALS] e Suporte Avançado de Vida (SAV) [ACLS]. Apesar de o foco principal ser nas diretrizes de tratamento, o comitê dirigente dará ênfase também à efetividade da educação e a abordagens de treinamento e tópicos relacionados com a organização e a implementação do Atendimento em Emergências Cardiovasculares. O Comitê também estimulará a coordenação de dados para o desenvolvimento das diretrizes e de conferências por vários conselhos nacionais de ressuscitação. Estas diretrizes internacionais visam uma comunidade apoiada na ciência para BLS, ACLS e PALS.”

Concordou-se que, sempre que possível, as reuniões seriam realizadas concomitantemente a eventos internacionais de ressuscitação, sendo maior o custo/efetividade, e dando oportunidade para que líderes no campo da ressuscitação pudessem encontrar e compartilhar informações e perícia em bases regulares, com ampla audiência multinacional e multidisciplinar. Na terceira reunião, copresidida por Douglas Chamberlain e Richard Cummins, foram formados grupos de trabalho formais de BLS, ACLS e PALS, com a tarefa de rever dados científicos em suas respectivas áreas de atuação.

1994 – Quando o ERC publicou suas diretrizes de ressuscitação, o presidente, Peter Baskett, afirmou: “O ERC não trabalhou isoladamente e foi agradável a cooperação cordial e produtiva com o Comitê de Cuidados na Emergência Cardíaca da AHA, Conselho de Ressuscitação Australiano, Heart and Stroke Foundation of Canada, Conselho de Ressuscitação da África do Sul e muitos Conselhos de Ressuscitação e autoridades da Europa. Nossa meta no futuro é colaborar com nossos colegas para fazer diretrizes que tenham aceitação mundial. Há um Comitê de Aliança Internacional ativo buscando, no momento, atingir essa meta de forma que possamos entrar no século XXI com unanimidade”.

1995 – Foi considerada uma proposta de John Kattwinkel, da American Academy of Pediatrics, de formar um subgrupo de pediatria neonatal no Grupo de Trabalho de Pediatria. Houve consenso nas diretrizes recomendadas para revisão, relatórios e condução de pesquisa em ressuscitação no hospital.<sup>38</sup> Um representante fez uma observação que mostrou o espírito triunfante da cooperação: “Em sete reuniões do In-

ternational Liaison Committee, o Comitê nunca precisou pedir um voto em nenhuma questão”.

1996 – Por sugestão de Walter Kloeck, da África do Sul, o nome ILCOR foi aprovado formalmente em maio de 1996. Foi um jogo de palavras intencional, relacionado ao desenvolvimento de diretrizes para tratamento para um coração doente – “ill corr”! Determinou-se a necessidade significativa de se fazer uma Declaração Consultiva e cada grupo de trabalho foi incumbido de apresentar consensos das declarações atualizados.

1997 – Em 1997, o Consejo Latino-Americano de Resucitación (CLAR), representando os países da América Latina, tornou-se oficialmente a sétima organização-membro do ILCOR. A Declaração Consultiva do ILCOR em Suporte Básico de Vida para um só socorrista<sup>40</sup>, um algoritmo universal de ALS<sup>41</sup>, Desfibrilação Precoce<sup>42</sup>, Suporte de Vida em Pediatria<sup>43</sup> e Situações Especiais de Ressuscitação<sup>44</sup> foram publicadas mundialmente.

1998 – O Conselho de Ressuscitação Neozelandês e o Conselho de Ressuscitação Australiano se uniram para formar uma entidade de ressuscitação multinacional. Petter Steen, do ERC, foi indicado para copresidente do ILCOR, junto com Richard Cummins, após a saída do presidente-fundador Douglas Chamberlain. Decidiu-se que o desenvolvimento das diretrizes tentaria mudar da opinião de especialistas e de discussões de consenso para um processo muito mais explícito, baseado em evidências e no uso de níveis de evidência e classes de recomendação.

1999 – Representantes da China, de Taiwan, da Tailândia, do Japão e da Malásia foram recebidos nas reuniões do ILCOR como observadores. Determinou-se que a secretaria administrativa do ILCOR seria exercida pelo Comitê de Ressuscitação da Austrália e Nova Zelândia (ANZCOR). O ILCOR publicou uma Declaração de Ressuscitação para Neonatos<sup>35</sup>, e decidiu que haveria uma Conferência de Avaliação de Evidências precedendo a Conferência “Guidelines 2000” (Diretrizes 2000) em Dallas, em setembro de 1999.

2000 – A Conferência das Diretrizes 2000, realizada em Dallas em fevereiro de 2000, foi a primeira conferência internacional organizada especificamente para fazer as diretrizes internacionais de ressuscitação.<sup>45</sup> Bill Montgomery, da AHA, foi eleito copresidente do ILCOR, ao lado de Petter Steen, do ERC.

2001 – O primeiro Simpósio de Educação em Ressuscitação do ILCOR aconteceu no mosteiro de Utstein (Figura 16), em junho de 2001<sup>46</sup>, com o apoio da Laerdal Foundation. Nessa reunião, foi minutada uma constituição formal para o ILCOR, que contou com a participação de Sergio Timerman.

2002 – O ILCOR organizou uma reunião em Melbourne, Austrália, para atualizar e simplificar as tabelas de Utstein



**Figura 16.** Foto histórica no mosteiro de Utstein, em Stavanger, Noruega, onde foi elaborado o “Utstein-style” do ILCOR.

para relatórios de paradas cardíacas fora e dentro de hospitais, e para desenvolver recomendações para registros de ressuscitação. Jerry Nolan, do ERC, foi eleito copresidente do ILCOR, com Bill Montgomery, da AHA. Concordou-se que o ILCOR seria um grupo consultivo para o Grupo Cochrane Heart, e Ian Jacobs foi indicado coordenador oficial. Foram criadas uma Força-Tarefa Neonatal e uma Força-Tarefa Interdisciplinar, para temas como epidemiologia, educação e ética na ressuscitação.

2003 – O ILCOR publicou a Declaração Consultiva para Uniformização de Transmissão de Dados de Afogamento<sup>47</sup>, Hipotermia Terapêutica depois de Parada Cardíaca<sup>48</sup>, e de Desfibrilador Externo Automático em Crianças<sup>49</sup>. A Fundação Interamericana do Coração (The InterAmerican Heart Foundation – IAHF), através de seu presidente, Sergio Timerman, transformou o CLAR em conselho científico e tornou-se a organização-membro oficial representando os países das Américas Central e do Sul. Começou um planejamento intenso para o Consenso da Ciência de Ressuscitação 2005 em uma reunião do ILCOR no Brasil, em Cabo de Santo Agostinho (Pernambuco), de 18 a 23 de setembro, presidida por Sergio Timerman.

2004 – Tabelas atualizadas do “Utstein-style” para pesquisas de ressuscitação, criadas primeiramente por representantes de Conselhos de Ressuscitação Internacionais em 1990, foram publicadas sob a égide do ILCOR<sup>39</sup>. Foi aprovado e adotado um logotipo oficial do ILCOR (Figura 17), e foram feitos planejamentos para que o ILCOR fosse formalmente incorporado como associação não-lucrativa. Os preparativos continuaram nas reuniões em Dallas e Budapeste (Hungria) para a publicação, em 2005, de consenso científico de ressuscitação atualizado, usando ferramentas sistemáticas dedicadas à avaliação de evidências.

2005 – A Conferência do Consenso Internacional 2005 de Atendimento em Emergências Cardiovasculares e Ressuscitação Cardiopulmonar com Recomendações de Tratamento (CoSTR), organizada pela AHA, representa a maior revisão



científica de ressuscitação já realizada e envolveu o mais alto grau de cooperação internacional que o ILCOR jamais viu.

2006 – O Consenso é um continuum e a partir de 2006 iniciaram-se as reuniões (duas anuais) que visam ao Consenso 2010. Em 2006 celebrou-se a publicação e a disseminação do Consenso 2005 (nos Estados Unidos e na Noruega).

2007 – Foi realizada reunião com dois dias de duração na África do Sul, em Suncity, composta por apresentações e discussões já relacionadas com o consenso de 2010 sobre a revisão da ciência. Foi acordado que um formato similar ao utilizado em 2005 seria seguido, ou seja, uma avaliação internacional da ciência da ressuscitação seguida pela publicação de orientações específicas do Conselho. Decidiu-se que a conferência de consenso teria lugar em Dallas em 2010 e que David Zideman e Bob Hickey seriam os copresidentes da Conferência e Jack Billi e Michael Shuster, os copresidentes para os conflitos de interesses. As forças-tarefa foram estabelecidas, cada uma coordenada por dois copresidentes: suporte avançado de vida; suporte básico de vida; suporte de vida em pediatria – recém-nascidos; educação e desenvolvimento, e cursos; síndromes coronárias agudas; e primeiros socorros. A segundo reunião do ILCOR em 2007 foi realizada em Orlando (Flórida, Estados Unidos), nos dias 1º e 2 de novembro. A maior parte da reunião foi retomada com o planejamento para o processo de Consenso de 2010. Um sistema para classificar o nível de evidência foi apresentado por Peter Morley, e espera-se que essa versão seja de utilização mais simples e mais clara que a de 2005.

2008 – As reuniões ocorreram em Ghent, Bélgica, de 25 a 26 de maio, e em Nova Orleans, Estados Unidos, de 6 a 7 de novembro. Na época foi discutida e aprovada por unanimidade a proposta de um sinal universal (Figura 18)<sup>50</sup>, indicando a presença de desfibrilador externo automático. O sinal foi elaborado em conformidade com a norma ISO 7010 para a sinalização de segurança e forma. Cores e existentes símbolos estão em conformidade com a norma ISO 3864-3. O sinal destina-se a indicar a presença ou a localização de um desfibrilador externo automático em um ambiente, um recipiente com desfibrilador externo automático para uso público, para indicar a direção para se mover e para alcançar o desfibrilador externo automático, etc. Isso deve facilitar a identificação rápida em locais públicos para uso imediato em uma vítima de parada cardíaca. O termo desfibrilador ou equivalente não é incentivado. É intenção do ILCOR que esse sinal seja adotado mundialmente pelos conselhos nacionais que formam cada membro de conselho ILCOR. O sinal também deve ser adotado por todos os fabricantes de desfibriladores externos automáticos, e organizações e governos devem encorajar a utilização desse sinal.

2009 – Em Osaka, no Japão, em março de 2009, e em Chicago, Estados Unidos, em novembro de 2009, o ILCOR realizou a maior parte do trabalho de finalização e preparação da Conferência de Consenso em 2010.

2010 – A Conferência de Consenso, realizada em Dallas entre os dias 1º e 4 de fevereiro de 2010, contou com a presença de 320 participantes de 31 países, 46% dos quais provenientes



Figura 17. Logotipo oficial do ILCOR.



Figura 18. Logotipo universal representando desfibrilador externo automático.

de fora dos Estados Unidos. A conferência foi composta de uma combinação de sessões plenárias, nas quais foram discutidos temas controversos, e sessões de *breakout* força-tarefa, nas quais planilhas (revisões sistemáticas) foram apresentadas e debatidas. Chegou-se a um acordo sobre as declarações da ciência e as recomendações de tratamento foram formuladas. O Consenso de 2010, CPR e Ciência ECC com Recomendações de Tratamento (CoSTR), será publicado *online* em 18 de outubro de 2010 (*Resuscitation* e *Circulation*). O ERC e a AHA irão publicar, no mesmo dia, suas diretrizes. E a SBC irá publicar, entre outubro e novembro, as diretrizes brasileiras.

## O CONSENSO

A meta de toda organização de ressuscitação e especialistas em ressuscitação é prevenir a morte cardiovascular prematura. Quando ocorre uma parada cardíaca ou alguma emergência que ponha a vida em risco, uma resposta rápida e hábil pode fazer a diferença entre vida e morte e entre a sobrevivência com ou sem sequelas. A ampla série e o número de tópicos revisados requerem uma declaração concisa da ciência e onde as recomendações são apropriadas.

### Do consenso científico às diretrizes<sup>51</sup>

As organizações-membro do ILCOR (Figura 19) irão, subsequentemente, publicar diretrizes de ressuscitação que estejam cientificamente coerentes com a ciência desse documento, mas também serão levadas em conta as diferenças geográficas, econômicas e sistemáticas na prática e disponibilidade de equipamentos médicos e agentes. Todas as organizações-membro do ILCOR esforçam-se para minimizar as diferenças internacionais na prática da ressuscitação e otimi-



Figura 19. Membros atuais do ILCOR.

zar a efetividade dos métodos de instrução, ensinando socorros e treinando redes.

As recomendações da Conferência do Consenso 2010 confirmarão a segurança e a efetividade das abordagens atuais e reconhecerão outras abordagens como ineficientes, além de apresentar novos tratamentos resultantes da avaliação baseada em evidências. Recomendações de tratamento novas e revisadas não significa que o cuidado clínico que envolve o uso das diretrizes anteriores seja inseguro ou ineficiente. Os cientistas do ILCOR e organizações-membro consideram que essas novas recomendações sejam mais eficientes e as intervenções mais fáceis de serem aprendidas que as baseadas no conhecimento atual, em pesquisas e experiências. Também foram consideradas implicações para educação e retenção quando do desenvolvimento das recomendações de tratamento finais.

### Perspectivas futuras

A ciência da ressuscitação está se desenvolvendo rapidamente. Não seria do interesse dos pacientes se nós tivéssemos que esperar cinco anos ou mais para informar aos profissionais de saúde os avanços nesse campo. Os membros do ILCOR continuarão a rever novas ciências e, quando necessário, publicar declarações consultivas provisórias para atualizar as diretrizes de tratamento de forma que os médicos possam praticar sempre com o “estado da arte”. As brechas existentes no nosso conhecimento somente serão fechadas com a continuidade de pesquisas de alta qualidade em todas as facetas da ressuscitação cardiopulmonar.<sup>52,53</sup>

## 2010 - CELEBRANDO O CINQUENTENÁRIO DA RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR NO BRASIL E NO MUNDO (FIGURA 20)<sup>54</sup>

Em 1960, um grupo de pioneiros estudiosos da ressuscitação combinou a respiração boca a boca com compres-

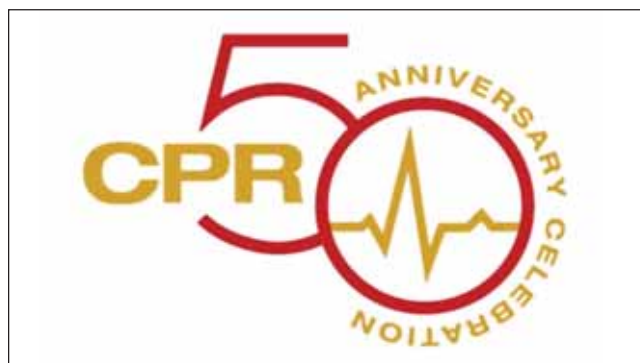


Figura 20. Cinquentenário da ressuscitação cardiopulmonar no Brasil e no mundo.

sões torácicas para criar a ressuscitação cardiopulmonar, a ação de salvamento que hoje chamamos de RCP.

Quando aplicada imediatamente após uma parada cardíaca súbita, pode duplicar ou até mesmo triplicar a chance de sobrevivência de uma vítima.

A seguir encontra-se a cronologia dos principais eventos relacionados à história da ressuscitação moderna.

### História da ressuscitação moderna

1732 – Tossach usou a ventilação boca a boca para ressuscitar um minerador de carvão.

1754 – O primeiro tubo endotraqueal foi projetado sob o nome de “tubulação ou cano de ar”.

1773 – Scheele isolou o oxigênio.

1838 – Primeiro ventilador mecânico, denominado “tank respirator”.

1850 – Fibrilação ventricular foi induzida experimentalmente, pela primeira vez, por Ludwig e Hoffa, liberando corrente elétrica alternada diretamente no ventrículo de um cão.

1874 – Schiff introduziu a massagem cardíaca com o tórax fechado.

1877 – Howard propôs que a queda da língua obstruía a passagem do ar em vítima de afogamento e que, portanto, devia ser deslocada para aliviar essa obstrução.

1891 – Maass realizou a primeira documentação de compressão torácica em humanos.

1895 – Kirstein introduziu o laringoscópio.

1899 – Prevost e Battelli observaram que corrente alternada promovia fibrilação ventricular em cães e corrente contínua em alta voltagem revertia.

1940 – Wiggers confirmou a eficácia da desfibrilação e da massagem cardíaca com tórax aberto.

1947 – Beck desfibrilou com sucesso um garoto de 14 anos que apresentou fibrilação durante a cirurgia.

1954 – Elam propõe o procedimento de ventilação boca-máscara.

1954 – Elam demonstrou que o ar expirado provê adequada ventilação.

1955 – Zoll relatou o primeiro caso de sucesso de desfibrilação com tórax fechado.

1956 – Safar e Elam repropuseram o uso da ventilação boca a boca na ressuscitação cardiopulmonar.

1957 – Militares americanos adotam a ventilação boca a boca no atendimento de vítimas inconscientes.

1958 – Rubem introduz a unidade bolsa-valva para auxiliar na ventilação.

1960 – Kouwenhoven, Jude e Knickerbocker observaram que a compressão fechada da região anterior do tórax produz pulso arterial.

1962 – Lown desenvolve pesquisas de desfibrilação com corrente monofásica.

1966 – As primeiras diretrizes de ressuscitação são desenvolvidas.

1979 – O primeiro desfibrilador externo portátil foi desenvolvido.

1980 – Mirowski descreveu o desfibrilador automático implantável.

1996 – Nasce o ILCOR.

2000 – ILCOR – Consenso de Emergências Cardiovasculares e Ressuscitação Cardiopulmonar.

2005 – ILCOR – Consenso de Emergências Cardiovasculares e Ressuscitação Cardiopulmonar.

2008 – Sinal universal de desfibrilador externo automático.

2010 – ILCOR – Consenso de Emergências Cardiovasculares e Ressuscitação Cardiopulmonar.

### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este artigo.

### REFERÊNCIAS

1. Gordon A. História da reanimação. In: Lane JC. Reanimação. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1981. p. 226-46.
2. Ocklitz A. Artificial respiration with technical aids already 5000 years ago? *Anaesthesist*. 1996;45:19-21.
3. Bíblia Sagrada. São Paulo: Encyclopaedia Britannica Publishers; 1984. p. 264-5.
4. Coelho OR, Cirillo W, Barbeiro RMD. Parada cardíaca e ressuscitação cardiopulmonar: conceituação e histórico. In: Timerman A. Ressuscitação cardiopulmonar. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 1-15.
5. Weil MH, Tang W. Cardiopulmonary resuscitation: a promise as yet largely unfulfilled. *Dis Mon*. 1997;43(7):433-501.
6. Timerman S, Quilici AP, Garcia AM, Gonzalez MMC. Passado, presente e futuro: a história da ressuscitação no mundo e no Brasil. In: Timerman S, Gonzalez MMC, Ramires JAF. Ressuscitação e emergências cardiovasculares: do básico ao avançado. Barueri: Manole; 2007. p. 7-26.
7. Safar P. On the history of modern resuscitation. *Crit Care Med*. 1996;24:S3.
8. Safar P, Bircher NG. Cardiopulmonary cerebral resuscitation. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Saunders; 1988. p. 7-8.
9. Jude JR. Personal reminiscences of the origin and history of cardiopulmonary resuscitation (CPR). *Am J Cardiol*. 2003;92:956-63.
10. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *JAMA*. 1960;173:1064-7.

11. Rezende JM. Linguagem médica. Goiás: AB; 2004. p. 3a.
12. Safar P, Brown TC, Holtey WJ, Wilder RJ. Ventilation and circulation with closed-chest cardiac massage in man. *JAMA*. 1961;176:574-6.
13. Jude JR, Elam J. Fundamentals of cardiopulmonary resuscitation. Philadelphia: F.A. Davis Co.; 1965. p. 155.
14. Jude JR, Kouwenhoven WB, Knickerbocker GG. External cardiac resuscitation. *Monogr Surg Sci*. 1964;1:59-117.
15. Van Lunsen RHW. Recommendations of the "Symposium on Emergency Resuscitation" at Stavanger (21-25 August 1961). *Ned Milit Geneesk Tijdschr*. 1961;14:322-6.
16. Asmund S. Laerdal. [Acesso em 2009 dez 10]. Disponível em: <http://www.laerdal.com/docid/1117121/Laerdal-History.html>.
17. Foley GE, Lazarus H, Farber S, Uzmaan BG, Boome BA, McCarthy RE. The closed-chest method of cardiopulmonary resuscitation – revised statement. *Circulation*. 1965; 31:641-3.
18. Cardiopulmonary Resuscitation: Statement by the Ad Hoc Committee on Cardiopulmonary Resuscitation. Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences-National Research Council. *JAMA*. 1966;198:372-9.
19. Kouwenhoven WB. The development of the defibrillator. *Ann Intern Med*. 1969;71:449-58.
20. Beck CS, Prichard WH, Feil H. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electrical shock. *JAMA*. 1947; 135: 985-6.
21. Zoll PM, Linenthad AJ, Gibson W, Paul MH, Norman LR. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *N Engl J Med*. 1956; 254:727-32.
22. Guimarães HP, Lane JC, Flato UAP, Timerman A, Lopes RD. Uma breve história da ressuscitação cardiopulmonar. *Rev Bras Clin Med*. 2009;7:177-87.
23. Lane JC. Ressuscitação cardiopulmonar I: respiração boca a boca. *Rev Paul Med*. 1963;63:256-62.
24. Lane JC. Ressuscitação cardiopulmonar II: massagem cardíaca externa. *Rev Paul Med*. 1963;64:326-9.
25. Lane JC. O início da reanimação cardiorrespiratória cerebral moderna no Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2005;17:282-4.
26. Costa MPF, Timerman S, Falcão LFR. História da ressuscitação cardiopulmonar. In: Costa MPF, Guimarães HP. *Ressuscitação cardiopulmonar: uma abordagem multidisciplinar*. São Paulo: Ed. Atheneu; 2006. p. 1-11.
27. Timerman A, Feher J. *Manual de ressuscitação cardiopulmonar*. São Paulo: Sarvier; 1975.
28. Timerman A, Piegas LS, Sousa JE. Results of cardiopulmonary resuscitation in a cardiology hospital. *Resuscitation*. 1989;18:75-84.
29. Timerman A, Sauaia N, Piegas LS, Ramos RF, Gun C, Santos ES, et al. Prognostic factors of the results of cardiopulmonary resuscitation in a cardiology hospital. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77:142-60.
30. Cruz Filho F, Timerman S, God EMG. Declaração de desfibrilação precoce. *Arq Bras Cardiol*. 1997;69(6):431.
31. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de apoio ao suporte avançado de vida em cardiologia – Código Azul – Registro de Ressuscitação – Normatização do Carro de Emergência. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(Supl 4):3-14.
32. Lenzer J, Safar PJ. The father of cardiopulmonary resuscitation. *BMJ*. 2003;327(7415):624.
33. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Committee and Subcommittees. American Heart Association. Part 1. Introduction. *JAMA*. 1992; 268(16):2171-83.
34. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation*. 1991;84(2):960-75.
35. Kattwinkel J, Niermeyer S, Nadkarni V, Tibballs J, Phillips B, Ziderman D, et al. Resuscitation of the newly born infant: an advisory statement from the Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation*. 1999;40(2):71-88.
36. Zaritsky A, Nadkarni V, Hazinski MF, Foltin G, Quan L, Wright J, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of pediatric advanced life support: the Pediatric Utstein Style: a statement for healthcare professionals from a task force of the American Academy of Pediatrics, the American Heart Association, and the European Resuscitation Council. *Resuscitation*. 1995;30(2):95-115.
37. Idris AH, Becker LB, Ornato JP, Hedger JR, Bircher NG, Chandra NC, et al. Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a Task Force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. *Resuscitation*. 1996;33(1):69-84.
38. Cummins RO, Chamberlain D, Hazinski MF, Nadkarni V, Kloeck W, Kramer E, et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on in-hos-

- pital resuscitation: the in-hospital “Utstein style”: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Australian Resuscitation Council, and the Resuscitation Councils of Southern Africa. *Resuscitation*. 1997;34(2):151-83.
39. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, et al. International Liaison Committee on Resuscitation. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the international liaison committee on resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa). *Resuscitation*. 2004;63(3):233-49.
40. Handley AJ, Becker LB, Allen M, van Drenth A, Kramer EB, Montgomery WH. Single-rescuer adult basic life support: an advisory statement from the Basic Life Support Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 1997;95(8):2174-9.
41. Kloeck W, Cummins RO, Chamberlain D, Bossaert L, Callanan V, Carli P, et al. The universal advanced life support algorithm: an advisory statement from the Advanced Life Support Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 1997;95(8):2180-2.
42. Bossaert L, Callanan V, Cummins RO. Early defibrillation; an advisory statement by the Advanced Life Support Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation*. 1997;34(2):113-4.
43. Nadkarni V, Hazinski MF, Zideman D, Kattwinkel J, Quan L, Bingham R, et al. Pediatric resuscitation: an advisory statement from the Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 1997;95(8):2185-95.
44. Kloeck W, Cummins RO, Chamberlain D, Bossaert L, Callanan V, Carli P, et al. Special resuscitation situations: an advisory statement from the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 1997;95(8):2196-210.
45. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care - an international consensus on science. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2000;46(1):1-446.
46. Chamberlain DA, Hazinski MF. European Resuscitation Council; American Heart Association; Heart and Stroke Foundation of Canada; Resuscitation Council of Southern Africa; Australia and New Zealand Resuscitation Council; Consejo Latino-Americano de Resusucitacion. Education in resuscitation: an ILCOR symposium: Utstein Abbey: Stavanger, Norway: June 22-24, 2001. *Circulation*. 2003;108(20):2575-94.
47. Idris AH, Berg RA, Bierens J, Bossaert L, Branche CM, Gabrielli A, et al. American Heart Association. Recommended guidelines for uniform reporting of data from drowning: the “Utstein style”. *Circulation*. 2003;108(20):2565-74.
48. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW. Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation*. 2003;57(3):231-5.
49. Samson RA, Berg RA, Bingham R, Biarent D, Coovodia A, Hazinski MF, et al. Use of automated external defibrillators for children: an update: an advisory statement from the pediatric advanced life support task force, International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2003;107(25):3250-5.
50. Koster RN. Statement on AED Sign. 2008. (Acesso em 2009 nov 12). Disponível em: <http://www.erc.edu/index.php/new-sItem/en/nid=204>.
51. Timerman S, Gonzalez MM, Mesquita ET, Marques FR, Ramires JAF, Quillici AP, et al. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Roll in guidelines 2005-2010 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):e201-e208.
52. Gazmuri R, Nadkarni VM, Nolan JP, Arntz HR, Bell JE, Bossaert L, et al. Scientific Knowledge Gaps and Clinical Research Priorities for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Identified During the 2005 International Consensus Conference on ECC and CPR Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2007;116:2501-12.
53. Nolan J, Neumar RW, Adrie C, Albicki M, Berg RA, Botbinger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 2008;79:350-79.
54. American Heart Association. Celebrate the 50<sup>th</sup> Anniversary of CPR: association recruits teens to get 1 million people educated in CPR. [Acesso em 2010 fev 10]. Disponível em: [www.americanheartassociation/celebrate-the-50th-anniversary-of-cpr.../6603/](http://www.americanheartassociation/celebrate-the-50th-anniversary-of-cpr.../6603/).

---

# UM NOVO CONCEITO: RESSUSCITAÇÃO CARDIOCEREBRAL

MIGUEL ANTONIO MORETTI<sup>1</sup>, JOÃO FERNANDO MONTEIRO FERREIRA<sup>1</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2010;20(2):224-9  
RSCESP(72594)-1857

A morte súbita, uma das principais causas de morte nos países industrializados, é um importante problema de saúde pública em vários países. Apesar dos protocolos e diretrizes para o tratamento dessa situação, com raras exceções, a taxa de sobrevivência das vítimas cujo evento ocorra fora do ambiente hospitalar continua baixa. O atendimento inicial às vítimas de parada cardiorrespiratória realizado de maneira rápida por leigos no local da ocorrência é capaz de melhorar essa taxa. Porém, apesar dos esforços de conscientização e treinamento, somente cerca de um terço dessas vítimas recebem esse atendimento. Recentemente, na universidade do Arizona (Estados Unidos), a taxa de sobrevivência apresentou melhora com a utilização do protocolo de ressuscitação cardiocerebral juntamente com as orientações das diretrizes de 2005. Essa nova forma de atendimento para vítimas de morte súbita presenciada e com ritmo possível de reversão com choque elétrico foi desenvolvida pelo grupo de ressuscitação da universidade do Arizona e é composta de três etapas: compressão torácica externa contínua, realizada por leigos; utilização, por socorristas, de um protocolo diferenciado; e abordagem pós-reversão mais agressiva, com a realização de cateterismo e hipotermia. A manutenção da perfusão tanto cerebral como cardíaca por meio de compressão contínua durante o atendimento das vítimas é essencial para uma sobrevivência livre de sequelas neurológicas. A ressuscitação cardiocerebral pode provocar modificações no atendimento subsequente, com significativo aumento (cerca de 300%) das chances de sobrevivência da vítima.

**Descritores:** Ressuscitação. Massagem cardíaca. Ressuscitação cardiopulmonar. Protocolos clínicos.

## A NEW CONCEPT: CARDIOCEREBRAL RESUSCITATION

Sudden cardiac death is a leading cause of mortality in industrialized nations and is a major public health problem worldwide. In spite of the protocols and guidelines for the treatment of this condition, with rare exceptions, the survival rate of individuals whose event takes place out of hospitals remains low. The early care to victims of cardiorespiratory arrest by bystander resuscitations can improve this rate. However, despite the efforts to raise awareness and training, only one third of the victims receive bystander cardiopulmonary resuscitation. Recently, at the University of Arizona (United States) the survival rate improved with the use of a cardiocerebral resuscitation protocol along with the 2005 guidelines. This new approach to the resuscitation of patients with witnessed sudden death and shockable rhythm was developed by the University of Arizona Resuscitation Group and is divided into three important components: continuous chest compression carried out by bystanders; use of a differentiated protocol, and a more aggressive post-resuscitation approach, using hypothermia and catheterization. Uninterrupted perfusion to the heart and brain by continuous chest compression during cardiac arrest is essential for a survival free from neurological sequelae. Cardiocerebral resuscitation may cause changes in subsequent care, with a significant increase (approximately 300%) in the probability of survival.

**Descriptors:** Resuscitation. Heart massage. Cardiopulmonary resuscitation. Clinical protocols.

---

<sup>1</sup> Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Miguel Antonio Moretti – Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica – InCor – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Andar AB – Bloco II – Cerqueira César – São Paulo, SP – CEP 05403-900

---

**A** ressuscitação cardiopulmonar realizada por socorristas leigos com compressão torácica e respiração boca a boca é um dos principais elementos da corrente da sobrevivida para vítimas de parada cardiorrespiratória. Em 1992, as diretrizes estabeleciam acesso precoce, ressuscitação cardiopulmonar precoce, desfibrilação precoce e suporte avançado de vida (*Advanced Cardiac Life Support, ACLS*) precoce. E esses procedimentos, realizados em série, resultariam na redução do risco de morte ou insucesso da ressuscitação cardiopulmonar. As diretrizes de 2000 ressaltaram a importância do intervalo entre o colapso e o início do atendimento e do desencadeamento da corrente da sobrevivida como forma de prevenir menores danos cerebrais aos pacientes. Em 2005, as diretrizes destacaram ainda mais a importância de o atendimento inicial ser realizado por leigos no local do evento, antes mesmo da chegada do serviço médico de emergência, os paramédicos.<sup>1</sup>

Entretanto, estudos têm demonstrado que menos de um terço das vítimas de parada cardiorrespiratória são atendidas por socorristas leigos.<sup>2</sup> Sabe-se que a força de uma corrente é determinada pelo seu elo mais fraco; dessa forma, existe a necessidade de se aprimorar o atendimento prestado pelos socorristas leigos que atendam a vítima no local do evento.

## RACIONAL

Apesar dos anos de pesquisa, dos estudos e dos avanços tecnológicos, a sobrevivida de pacientes com parada cardiorrespiratória fora do ambiente hospitalar ainda permanece muito baixa.<sup>3</sup>

Somente cerca de 25% dos pacientes ressuscitados com sucesso conseguem ter alta hospitalar. Cerca de um terço dos pacientes que não sobrevivem morrem por lesão do sistema nervoso central; outro terço, por falência miocárdica; e os demais, por outras causas, como infecção ou falência de múltiplos órgãos.<sup>4</sup> Juntamente com a taxa de sobrevivida da ressuscitação cardiopulmonar, esses elementos compõem as principais causas de desapontamento com a eficácia das manobras para reversão da morte súbita.

Sabemos que o atendimento feito por socorrista leigo, especialmente dentro do primeiro minuto do evento de parada cardiorrespiratória, aumenta de forma significativa as chances de sobrevivida da vítima (cerca de quatro vezes).<sup>5</sup> Entretanto, no momento atual de precauções e medos apenas um em cada quatro pacientes recebe socorro imediato. A necessidade do procedimento de ventilação boca a boca é a maior desvantagem para os pacientes vítimas de parada cardiorrespiratória atendidos fora do ambiente hospitalar. Isso porque, além da redução dos esforços feitos por leigos, estes se recusam a

realizar o procedimento de ventilação boca a boca, e até mesmo o treinamento em suporte básico de vida (*Basic Life Support, BLS*) não é capaz de modificar esse padrão.

Além dos problemas enfrentados com o socorrista leigo, estudos têm demonstrado que uma longa interrupção nas compressões torácicas reduz drasticamente a chance de sobrevivida neurológica adequada.<sup>6</sup> Rea et al.<sup>7</sup> chamaram a atenção para o fato de que em pacientes vítimas de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso (FV/TV) testemunhadas fora do ambiente hospitalar que eram atendidas com um único choque seguido imediatamente de ressuscitação cardiopulmonar, sem pausa para checar pulso, o oposto do até então recomendado, a sobrevivida era aumentada em 40%. Mesmo que a compressão torácica não seja interrompida, a pressão positiva gerada durante a ventilação aumenta a pressão intratorácica, reduzindo o retorno venoso com subsequente redução da perfusão cerebral e cardíaca.<sup>8</sup> Ainda assim a respiração boca a boca poderia causar a regurgitação em cerca de 50% das vítimas, provavelmente pela insuflação gástrica.<sup>9</sup>

Apesar de bem documentado, são poucos os dados disponíveis que suportam a relação compressão vs. ventilação de 30:2; além disso, sabe-se que o aumento das compressões melhora a pressão de perfusão coronária, fato esse que afeta diretamente a sobrevivida, como demonstrado em estudos com seres humanos ou animais.<sup>10,11</sup> Em estudos feitos em Seattle (Estados Unidos) e no Japão, as vítimas que receberam compressão torácica contínua por socorristas leigos tiveram alta taxa de sobrevivida quando comparadas àquelas que receberam atendimento padrão com pausa para ventilação.<sup>12</sup>

Com a grande limitação de dados que corroboram ser a ventilação um grande fator contribuinte para a sobrevivida e com as evidências de que a intubação interfere com as compressões torácicas, comprometendo assim a perfusão coronária adequada, a intubação oro-traqueal tem ficado restrita a um tempo adequado de manobras de ressuscitação cardiopulmonar.<sup>12</sup>

Os achados de estudos que reforçam a importância do uso de desfibriladores o mais rápido possível estimularam a proliferação de desfibriladores externos automáticos, com a promessa de melhorar a taxa de sobrevivida das paradas cardíacas.<sup>13</sup> Entretanto, outros dados demonstram que esse benefício só seria atingido se a desfibrilação fosse executada logo nos primeiros instantes da parada cardíaca presenciada e em locais com acesso imediato aos desfibriladores, como cassinos e aeroportos.<sup>14</sup> Infelizmente esse cenário representa uma pequena porcentagem dos casos de parada cardíaca. As vítimas em geral ficam um tempo relativamente prolongado sem atendimento, usualmente nos primeiros cinco minutos, a chamada fase elétrica.

O modelo de Weisfeldt e Becker<sup>15</sup> descreve como deve ser diferente a terapia oferecida ao paciente, dependendo do tempo de parada cardiorrespiratória. Na fase elétrica (primeiros cinco minutos), o miocárdio é mais suscetível ao choque elétrico. Nos próximos cinco minutos, denominado fase circulatória, ocorre queda da carga energética ATP do miocárdio e a cardioversão elétrica pode resultar em ritmos mais graves, como atividade elétrica sem pulso ou assistolia. Nessa fase, a compressão torácica é mais adequada para restabelecer a perfusão coronária, criando melhor condição para a reversão elétrica da FV/TV. A terceira fase, iniciada após cerca de dez minutos de parada, é denominada fase metabólica, em que o tratamento mais adequado a ser instituído ainda é motivo de pesquisas e discussão.

## CONCEITO

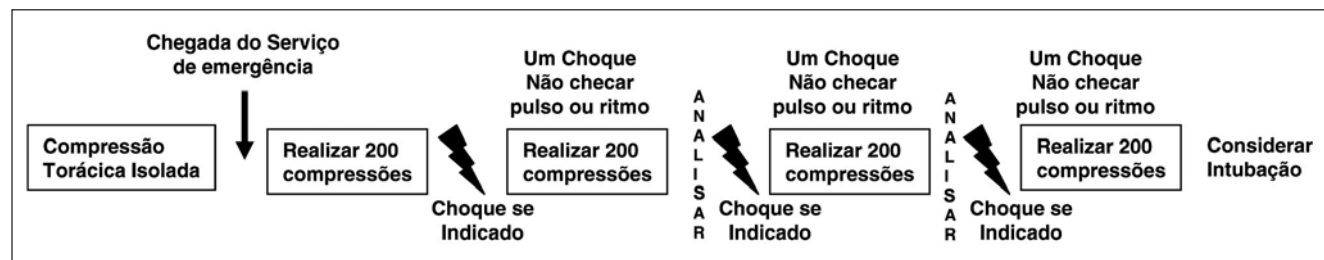
A ressuscitação cardiocerebral foi desenvolvida na Universidade do Arizona (Estados Unidos) e realmente reduziu a taxa de sequelas neurológicas das paradas cardíacas extra-hospitalares revertidas com sucesso. Foi um método aplicado em vários locais com elevada taxa de sobrevida para vítimas de parada cardíaca fora do hospital, testemunhada, e com ritmo de possível reversão com choque elétrico. Esse método pode ser dividido em três etapas: 1) compressão torácica contínua por socorristas leigos; 2) algoritmo baseado no ACLS aplicado pelo serviço médico de emergência de forma diferenciada (Figura 1); e 3) medidas mais agressivas no período pós-ressuscitação, como hipotermia e cineangiogramiografia precoce<sup>16</sup> (Tabela 1).

## APLICAÇÃO

Durante o período de uma década, o serviço de emergência da cidade de Kansas (Estados Unidos) observou que a taxa de sobrevida das vítimas de parada cardíaca com o uso de desfibriladores externos automáticos por socorristas lei-

gos, mesmo utilizando o protocolo proposto pelas diretrizes da American Heart Association (AHA), não aumentou. Por isso, em 2005, foi iniciada a aplicação de um novo protocolo baseado nas três fases “tempo dependente” do modelo de Becker, cujo esforço principal foca a melhora da perfusão coronária por meio de compressões torácicas bem executadas. Em um estudo retrospectivo, observacional, foram revisitos todos os casos de parada cardíaca com fibrilação ventricular em adultos atendidos por 36 meses pelo protocolo convencional e depois por 12 meses com o protocolo modificado.<sup>17</sup> A taxa de sobrevida com alta hospitalar para vítimas adultas de parada cardiorrespiratória de provável causa cardíaca foi maior quando atendidos pelo protocolo revisado (13,9%, 47 em 339), comparativamente ao protocolo habitual proposto pelas diretrizes da AHA (7,5%, 82 em 1.097), com  $p < 0,0001$ . Aumento similar também foi encontrado quando se analisou o retorno da circulação espontânea nas vítimas de FV/TV presenciada (37,8%, 54 de 143; 59,6%, 34 de 57), com  $p = 0,0051$ . Nesse grupo, a taxa de sobrevida com alta hospitalar também foi melhorada, de 22,4% (32 de 143) para 43,9% (25 de 57), com  $p = 0,0024$ . Dos 25 pacientes que sobreviveram no grupo cujo atendimento foi pautado no protocolo modificado, 88% ( $n = 22$ ) tiveram evolução neurológica favorável. Dessa forma, concluiu-se que as alterações introduzidas no protocolo de atendimento da parada cardíaca em adultos, otimizando-se as compressões torácicas e reduzindo-se o tempo de interrupções, aumentaram as chances de reversão da parada e de alta hospitalar com mínimas sequelas neurológicas.

Kellum et al.<sup>18,19</sup> demonstraram significativo aumento da sobrevida de vítimas de parada cardíaca com fibrilação ventricular atendidas com compressão torácica contínua. No Arizona, Bobrow et al.<sup>20</sup>, após a instituição do novo protocolo, encontraram aumento de 300% na sobrevida hospitalar de pacientes vítimas de parada cardíaca assistida em ritmo chocável (Figura 2). Resultados semelhantes também

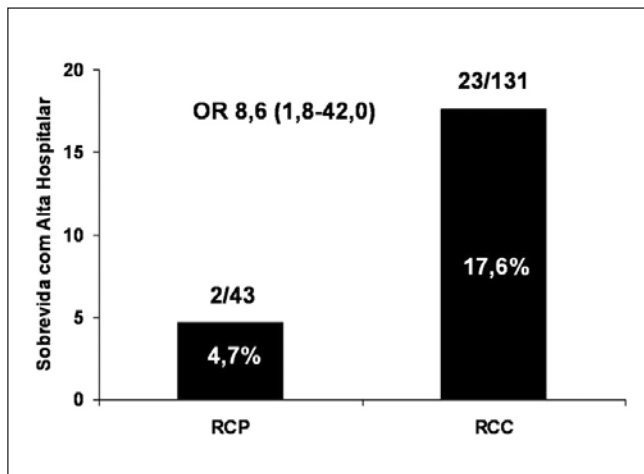


**Figura 1** – Protocolo de atendimento de parada cardiorrespiratória fora do ambiente hospitalar. Insuflação passiva de O<sub>2</sub> por via orofaríngea sem máscara com fluxo de 10 l/min a 15 l/min. A intubação está recomendada se após três ciclos não houver mais ritmo de fibrilação ventricular/taquicardia ventricular e ausência de pulso, e também antes de qualquer tentativa de transferência.



### Tabela 1 – Os três pilares da ressuscitação cardiocerebral

1. Compressão torácica isolada e contínua por qualquer pessoa que testemunhe uma parada cardiorrespiratória.
2. Ressuscitação cardiopulmonar realizada por serviço médico de emergência, que chega na fase circulatória de uma fibrilação ventricular não revertida (isto é, em torno de 5 minutos do início do evento):  
A – 200 compressões torácicas (retardar a intubação, preparar pás para choque e iniciar insuflação passiva de O<sub>2</sub>).  
B – Choque único (se indicado) sem checar o pulso depois;  
C – 200 compressões torácicas imediatamente após o choque antes de checar ritmo e pulso.  
D – Adrenalina IV ou intraóssea assim que possível.  
E – Repetir “B” e “C” até que o evento seja revertido. Intubar após três ciclos se não houver revertido a parada cardiorrespiratória.  
F – Manter manobras de ressuscitação cardiopulmonar com o mínimo de interrupções nas compressões torácicas até a reversão ou declarar o óbito.
3. O atendimento pós-ressuscitação deve incluir hipotermia (32°C a 34°C) para pacientes em coma, e realização de cineangiogramia com angioplastia coronária, se indicado.

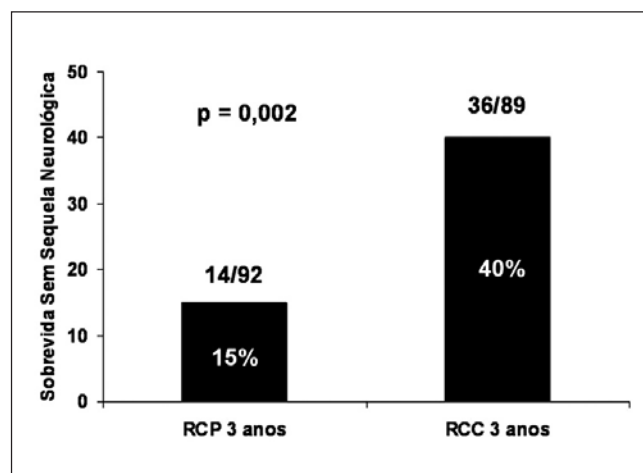


**Figura 2** – Taxa de sobrevida com alta hospitalar para pacientes vítimas de parada cardíaca em ritmo de fibrilação ventricular/taquicardia ventricular, atendidos fora do ambiente hospitalar por serviços médicos de emergência com a utilização de dois protocolos diferentes. (Adaptado de Bobrow et al.<sup>20</sup>) OR = odds ratio; RCC = ressuscitação cardiocerebral; RCP = ressuscitação cardiopulmonar.

foram encontrados em Michigan (Estados Unidos), por Fales e Farrell.<sup>21</sup>

Em 2004, um acordo entre os serviços médicos de emergência da zona rural de Wisconsin (Estados Unidos) implementou o protocolo de ressuscitação cardiocerebral para vítimas de parada cardíaca fora do ambiente hospitalar. Durante os três anos em que a diretriz de 2000 foi utilizada, 92 pacientes adultos, vítimas de parada cardíaca presenciada por leigos e com ritmo cardíaco inicial passível de ser revertido com choque, tiveram taxa de sobrevida de 20% (18 pacientes), e 14 dos 92 (15%) tiveram sobrevida livre de sequelas neurológicas. Já nos três anos em que se utilizou o protocolo de ressuscitação cardiocerebral, 89 vítimas tiveram sobrevida de 47% e 36 pacientes (40%) tiveram evolução livre de sequelas neurológicas (Figura 3). Não havia diferença entre os dois grupos com relação a idade, sexo ou outras características. De tal forma que a melhora significativa da sobrevida e da qualidade neurológica não pode ser atribuída a diferenças entre os grupos, tanto nos aspectos demográficos como de utilização de outras formas de atendimento.<sup>19</sup>

A aplicação da combinação da hipotermia e da angioplastia precoce foi revista por Knafelj et al.<sup>22</sup>, em que em uma série de 72 pacientes vítimas de parada cardiorrespiratória pós-infarto, que evoluíram em coma, 40 receberam hipotermia e intervenção coronária percutânea e o restante, apenas intervenção coronária percutânea. O grupo que recebeu a terapia dupla teve 75% de alta hospitalar, com 73% de bom estado neurológico, enquanto o outro grupo teve 44% de alta e apenas 16% de bom resultado neurológico.

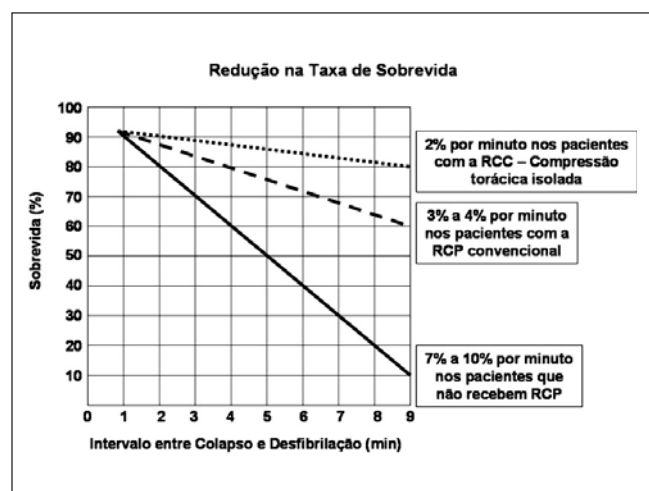


**Figura 3** – Sobrevida sem sequela neurológica. (Adaptado de Kellum et al.<sup>19</sup>.) RCC = ressuscitação cardiocerebral; RCP = ressuscitação cardiopulmonar.

Apesar de a AHA recomendar que socorristas leigos realizem compressão torácica sem ventilação em adultos vítimas de parada cardiorrespiratória assistida, a eficácia desse protocolo para vítimas de eventos não-cardíacos, cerca de 40% dos casos, ainda é controversa. Em estudos com vítimas adultas com parada cardiorrespiratória presenciada de causa não-cardíaca a eficácia da ressuscitação cardiocerebral foi equivalente à da ressuscitação cardiopulmonar convencional, e a melhora neurológica foi desfavorável nos dois casos.<sup>23</sup>

## CONCLUSÃO

A manutenção de forma ininterrupta da perfusão cerebral e coronária por meio da ressuscitação cardiocerebral antes mesmo da desfibrilação em um paciente vítima de parada cardíaca fora do ambiente hospitalar e atendido por socorristas leigos no local da ocorrência é capaz de aumentar as chances de esse indivíduo conseguir chegar até um hospital e sair de lá vivo e com mínimas sequelas neurológicas (Figura 4). Além disso, a adoção desse protocolo de atendimento, ou seja, a não utilização da ventilação boca a boca, poderá ser capaz de aumentar o número de eventos atendidos por leigos, já que esse é um dos fatores limitantes mais importantes para o sucesso na reversão de uma parada cardiorrespiratória.



**Figura 4** – Relação entre a chance de sobrevivência na alta hospitalar após parada cardíaca por fibrilação ventricular/taquicardia ventricular e o tempo entre o início do evento e a desfibrilação nos pacientes que receberam atendimento por leigos no local do evento, seja pelo protocolo convencional de ressuscitação cardiopulmonar seja pelo protocolo de ressuscitação cardiocerebral. (Adaptado de Nagao<sup>23</sup>.) RCC = ressuscitação cardiocerebral; RCP = ressuscitação cardiopulmonar.

O protocolo de ressuscitação cardiocerebral afastou-se muito das recomendações da diretriz de ressuscitação de 2000, proposta pela AHA e pelo International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), vigente quando essa forma de abordagem foi introduzida pela primeira vez. Mesmo tendo algumas de suas intervenções aproveitadas nas diretrizes de 2005, ainda permaneceu divergente do proposto pelas atuais normas, principalmente nos quesitos da compressão torácica e ventilação. Entretanto, a experiência na utilização do protocolo de atendimento cardiocerebral para pacientes vítimas de parada cardiorrespiratória fora do hospital demonstrando melhora de sobrevivência sem sequelas neurológicas poderá torná-lo uma forma de atendimento padrão para vítimas de parada cardiorrespiratória presenciada fora do hospital e com ritmo de FV/TV.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este artigo.

## REFERÊNCIAS

1. American Heart Association: 2005 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2005; 102:IV-1-IV-205.
2. SOS-KANTO study group: cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study. *Lancet*. 2007;367:920-6.
3. Nichol G, Detsky AS, Stiell IG, O'Rourke K, Wells G, Laupacis A. Effectiveness of emergency medical services for victims of out-of-hospital cardiac arrest: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 1996;27:700-10.
4. Schoenenberger RA, von Planta M, von Planta I. Survival after failed out-of-hospital resuscitation. Are further therapeutic efforts in the emergency department futile? *Arch Intern Med*. 1994;154:2433-7.
5. Steen S, Liao Q, Pierre L, Paskevicius A, Sjöberg T. The critical importance of minimal delay between chest compressions and subsequent defibrillation: a haemodynamic explanation. *Resuscitation*. 2003;58:249-58.
6. Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, Sanders AB, Ewy GA. Importance of continuous chest compressions during cardiopulmonary resuscitation: improved outcome during a simulated single lay-rescuer scenario. *Circulation*. 2002;105: 645-9.
7. Rea TD, Helbock M, Perry S, Garcia M, Cloyd D, Becker L, et al. Increasing use of cardiopulmonary resuscitation du-

- ring out-of-hospital ventricular fibrillation arrest: survival implications of guideline changes. *Circulation*. 2006;114:2760-5.
8. Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirrallo RG, Yannopoulos D, McKnite S, von Briesen C, et al. Hyperventilation induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2004;109:1960-5.
  9. Virkkunen I, Kujala S, Ryyänen S, Vuori A, Pettilä V, Yli-Hankala A, et al. Bystander mouth-to-mouth ventilation and regurgitation cardiopulmonary resuscitation. *J Intern Med*. 2006;260:39-42.
  10. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, Goetting MG, Appleton TJ, Feingold M, et al. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 1990;263:1106-13.
  11. Hallstrom A, Cobb L, Johnson E, Copass M. Cardiopulmonary resuscitation by chest compression alone or with mouth-to-mouth ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342:1546-53.
  12. Berg RA, Sanders AB, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich JW, Porter ME, et al. Adverse hemodynamic effects of interrupting chest compressions for rescue breathing during cardiopulmonary resuscitation for ventricular fibrillation cardiac arrest. *Circulation*. 2001;104:2465-70.
  13. Myerburg RJ, Fenster J, Velez M, Rosenberg D, Lai S, Kurlansky P, et al. Impact of community-wide police car deployment of automated external defibrillators on survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2002;106:1058-64.
  14. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med*. 2000;343:1206-9.
  15. Weisfeldt M, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-sensitive model. *JAMA*. 2002;288:3035-8.
  16. Ewy GA, Kern KB. Recent advances in cardiopulmonary resuscitation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(2):149-57.
  17. Garza AG, Gratton MC, Salomone JA, Lindholm D, McElroy J, Archer R. Improved patient survival using a modified resuscitation protocol for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2009;119:2597-605.
  18. Kellum MJ, Kennedy KW, Barney R, Keilhauer FA, Bellino M, Zuercher M, et al. Cardiocerebral resuscitation improves neurologically intact survival of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med*. 2008;52:244-52.
  19. Kellum M, Kennedy KW, Ewy GA. Cardiocerebral resuscitation improves survival of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Med*. 2006;119:335-40.
  20. Bobrow BJ, Clark LL, Ewy GA, Chikani V, Sanders AB, Berg RA, et al. Minimally interrupted cardiac resuscitation by emergency medical services for out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2008;299:1158-65.
  21. Fales W, Farrell R. Impact of new resuscitation guidelines on out-of hospital cardiac arrest survival. *Acad Emerg Med*. 2007;14 Suppl:S157-S158.
  22. Knafelj R, Radsel P, Ploj T, Noc M. Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. *Resuscitation*. 2007;74:227-34.
  23. Nagao K. Chest compression-only cardiocerebral resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15:189-97.

---

## SUPOORTE BÁSICO DE VIDA

PAULA MENEZES LUCIANO<sup>1,2</sup>, ALESSANDRA KIMIE MATSUNO<sup>3</sup>, RITA SIMONE L. MOREIRA<sup>4</sup>,  
ANDRÉ SCHMIDT<sup>5</sup>, ANTONIO PAZIN-FILHO<sup>2,6</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2010;20(2):230-8  
RSCESP (72594)-1858

A parada cardíaca é uma situação dramática, definida pela ocorrência súbita de interrupção da circulação sanguínea, culminando em perda da consciência. O suporte básico de vida tem como principal objetivo propiciar o atendimento imediato às vítimas de parada cardiorrespiratória, mas também propiciar o treinamento ao reconhecimento de situações ameaçadoras de vida, como as situações de obstrução das vias aéreas. Acredita-se que, por meio da organização de um sistema de atendimento emergencial ágil e eficiente, a sobrevivência dessas vítimas será maior. Nesse sentido é que a American Heart Association estabeleceu a corrente de sobrevivência há mais de duas décadas. Por meio de um programa de educação para profissionais de saúde e para a população leiga, cursos de treinamento em suporte básico de vida são realizados em todo o mundo, buscando que os quatro elos da corrente de sobrevivência sejam implantados: acesso rápido a serviço especializado em atendimentos de emergência, ressuscitação cardiopulmonar imediata, desfibrilação o mais breve possível, e suporte avançado de vida precoce. Sabe-se que os adultos, em sua maioria, apresentam parada cardiorrespiratória em ritmo de fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso e por isso devem ser tratados com desfibrilação precoce, por ser o único tratamento efetivo para essa situação. No entanto, na situação em que a vítima se encontra em parada cardiorrespiratória por tempo indetermi-

### BASIC LIFE SUPPORT

Cardiac arrest is a dramatic situation defined by the occurrence of sudden interruption of effective circulation, leading to unconsciousness. The main objective of basic life support is to provide immediate care to the victims of cardiorespiratory arrest, and in addition offer training to identify life-threatening situations, such as airway obstruction. It is believed that the survival of these victims is likely to be greater with the use of a responsive and efficient emergency care system. To achieve this goal, the American Heart Association created the Chain of Survival more than two decades ago. Through an education program for health professionals and the general population, training courses on Basic Life Support are held throughout the world pursuing the implementation of the four links in Chain of Survival: quick access to specialized emergency care, immediate cardiopulmonary resuscitation, defibrillation as soon as possible and early advanced life support. It is known that most adults present cardiac arrest rhythm of ventricular fibrillation/pulseless ventricular tachycardia and therefore should be treated with early defibrillation since this is the only effective treatment for this situation. However, patients in cardiac arrest for an indefinite period of time or caused by drowning or asphyxia, should receive chest compressions for at least 2 minutes

---

<sup>1</sup> Área de Saúde do Adulto e do Idoso – Curso de Medicina da Universidade Federal de São Carlos – São Carlos, SP.

<sup>2</sup> Divisão de Emergências do Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto, SP.

<sup>3</sup> Divisão de Emergências do Departamento de Pediatria – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto, SP.

<sup>4</sup> Centro de Treinamento em Emergências Cardiológicas da Disciplina de Cardiologia da UNIFESP.

<sup>5</sup> Divisão de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto, SP.

<sup>6</sup> Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto, SP.

Endereço para correspondência:

Antonio Pazin Filho – Rua Bernardino de Campos, 1.000 – Ribeirão Preto, SP – CEP 14015-030

---

nado ou for vítima de afogamento ou asfixia, deverá receber compressões torácicas por pelo menos dois minutos antes da desfibrilação. Atualmente há uma tendência mundial à valorização das compressões torácicas durante o atendimento à parada cardiorrespiratória.

**Descritores:** Ressuscitação cardiopulmonar/educação. Parada cardíaca. Arritmias cardíacas. Sobrevivência. Massagem cardíaca.

A parada cardíaca é uma situação dramática, definida pela ocorrência súbita de interrupção da circulação sanguínea efetiva, culminando com perda da consciência. É responsável por morbidade e mortalidade elevadas, mesmo em situações de atendimento ideal, e é considerada grave problema de saúde pública.<sup>1-3</sup> As estimativas sobre o número anual de paradas cardíacas fora do hospital variam muito, mas os dados dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos estimam que aproximadamente 250 mil pessoas morram anualmente nessa situação. Em adultos, a parada cardíaca relaciona-se com doença arterial coronária, presente em aproximadamente 50% dos pacientes com mais de 35 anos de idade.<sup>3,4</sup>

Durante o atendimento à parada cardíaca, o tempo é uma variável importante, estimando-se que para cada minuto cerca de 10% da probabilidade de ressuscitação seja perdida. Isso ocorre porque a maioria (em torno de 40% dos casos) das paradas cardíacas em indivíduos adultos acontece em ritmo de fibrilação ventricular, que é um ritmo caótico caracterizado por rápidas despolarizações e repolarizações.<sup>2,5,6</sup> O coração perde sua principal função de bomba.<sup>7</sup> Nessa situação existe consumo das reservas energéticas miocárdicas (reservas de adenosina trifosfato – ATP), que vão se esgotando à medida que o tempo passa.<sup>8</sup> A evolução para assistolia ocorre rapidamente caso não sejam estabelecidas as medidas de suporte básico de vida (*Basic Life Support – BLS*), que incluem principalmente as compressões torácicas e a utilização, o mais breve possível, do desfibrilador externo automático, capaz de detectar a arritmia e orientar o socorrista a executar tratamento efetivo (desfibrilação) (Figura 1)<sup>9</sup>.

O treinamento dos profissionais de saúde no atendimento padronizado dessa situação clínica pode ter implicações prognósticas favoráveis, mas o índice de sobrevivência das vítimas ainda é muito baixo, variando de acordo com o ritmo detectável no momento da parada: 0,9% de sobrevivência para atividade elétrica sem pulso e para assistolia, e de 9,5% a 41% para fibrilação ventricular/taquicardia ventricular.<sup>10,11</sup>

Na tentativa de melhorar a abordagem às vítimas de parada cardíaca, a American Heart Association desempenha pa-

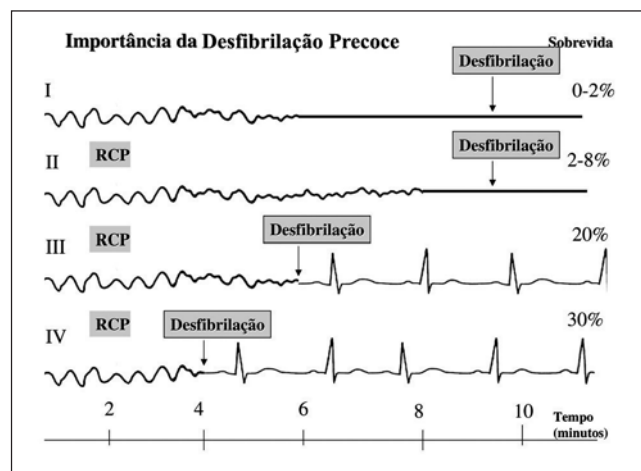
before defibrillation. Currently there is a worldwide trend to use chest compressions during cardiac arrest.

**Descriptors:** Cardiopulmonary resuscitation/education. Heart arrest. Arrhythmias, cardiac. Survival. Heart massage.

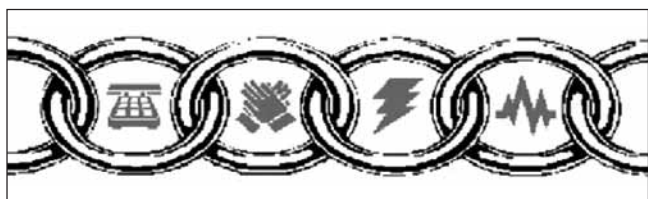
pel fundamental por meio de adoção e apoio à manutenção da corrente de sobrevivência desde 1991 (Figura 2). Nessa corrente existem quatro elos bem estabelecidos<sup>12</sup>:

1. Acesso rápido a serviço especializado em atendimentos de emergência.
2. Ressuscitação cardiopulmonar imediata.
3. Desfibrilação o mais breve possível.
4. Suporte de vida avançado (*Advanced Cardiac Life Support, ACLS*) precoce.

O suporte básico de vida compreende os três primeiros elos da cadeia de sobrevivência e tem como objetivos: 1) reconhecimento e atuação precoces em situações de risco de evo-



**Figura 1.** Importância da rapidez do atendimento na sobrevivência dos pacientes atendidos em parada cardíaca. Exemplo de quatro situações de parada cardiorrespiratória, variando as condições de atendimento oferecidas em função do tempo. I – Vítima não recebe ressuscitação cardiopulmonar. Recebe desfibrilação com aproximadamente 10 minutos de evolução da parada cardiorrespiratória, já em assistolia. II – Vítima recebe ressuscitação cardiopulmonar precoce, porém a desfibrilação foi tardia. III e IV – À medida que são garantidas ressuscitação cardiopulmonar e desfibrilação mais precoces, maiores as chances de sobrevivência. (Adaptado de Cummins.<sup>9</sup>) RCP = ressuscitação cardiopulmonar.



**Figura 2.** Corrente de sobrevivência e seus quatro elos fundamentais: acesso rápido a serviço especializado em atendimentos de emergência, ressuscitação cardiopulmonar imediata, desfibrilação o mais breve possível e suporte de vida avançado precoce.

lução para parada cardíaca, como a identificação de obstrução das vias aéreas e de síndromes coronárias agudas e/ou acidente vascular encefálico; 2) reconhecimento da situação de parada cardíaca desencadeando a solicitação de ajuda; 3) realização de manobras de respiração assistida e massagem cardíaca externa precoces; e 4) aplicação de desfibrilação precoce.

Esses princípios devem ser realizados tanto no atendimento pré- como no intra-hospitalar, com a mesma importância, e também devem ser ensinados a todos os tipos de população, sendo preconizados desde o ensino primário (nona série do primeiro grau), passando pelo público leigo em geral, profissionais gerais que tenham maior risco de se deparar com parada cardíaca (seguranças, policiais, bombeiros, etc.) e profissionais de saúde nos mais diversos níveis. Para cada uma dessas situações a abordagem é diferenciada, utilizando-se técnicas de ensino que favoreçam a retenção do conhecimento.<sup>13</sup>

### **ABORDAGEM INICIAL DA MORTE SÚBITA CARDÍACA**

Toda vez que um socorrista estiver diante de uma vítima, deverá assegurar-se de que estão em local seguro e inicialmente avaliar seu nível de consciência (responsividade). Se estiver responsivo, o socorrista deverá determinar se existe algo errado e reavaliar a vítima constantemente. Caso esteja inconsciente, deve solicitar a ajuda do serviço médico de urgência (192 ou 193, pré-hospitalar) ou de equipe de profissionais treinados em suporte avançado de vida (intra-hospitalar) e enfatizar a necessidade do desfibrilador externo automático. Rapidamente deve continuar a sequência de passos iniciais ditados pelo suporte básico de vida que incluem a avaliação da respiração e a checagem do pulso.

#### **Responsividade**

Deve ser investigada com estímulo verbal e tátil. O estímulo verbal deve ser efetuado com voz firme e em tom alto, que garanta à vítima escutar o socorrista. O estímulo tátil

deve ser firme, sempre contralateral ao lado em que se posiciona o socorrista, para evitar que o mesmo seja agredido involuntariamente por pacientes semiconscientes. Se não houver resposta, considera-se que a vítima está em provável situação de parada cardiorrespiratória, devendo ser assegurado atendimento médico de emergência. Esse conceito dá suporte ao chamado por ajuda a um serviço médico de urgência ou equipe de ressuscitação, que inclui a solicitação de desfibrilador externo automático e de suporte avançado de vida. No adulto e na criança, o pedido de ajuda deve ser prioritário sobre o atendimento à vítima, significando que, se o socorrista estiver sozinho, deve abandonar a vítima e acionar o sistema de emergência, com exceção das situações de asfixia e afogamento e quando a parada não foi presenciada (duração provável superior a 4 minutos), em que o socorrista deverá realizar 5 ciclos de 30 compressões torácicas e 2 ventilações antes de deixar a vítima sozinha para solicitar ajuda. Essa recomendação esta embasada no fato de que o tratamento para o ritmo de parada mais prevalente no adulto é a desfibrilação e de que, nas situações de asfixia e afogamento, a hipóxia constitui a principal causa de parada cardíaca. Também, na situação de parada não-presenciada, acredita-se que as compressões torácicas por 5 ciclos permitam maior viabilidade miocárdica, aumentando a eficácia posterior da desfibrilação. O pedido de ajuda deve ser o mais claro possível, devendo-se designar uma pessoa em específico para garantir que o serviço de emergência seja acionado. Quando se tratar de solicitação de ajuda por via telefônica, uma regra importante a ser seguida é que o solicitante inicia a conversa telefônica, mas quem a interrompe é o responsável pelo sistema de urgência. Isso garante que a ligação só será interrompida quando todas as informações necessárias tenham sido conseguidas.

#### **Respiração**

Após a ativação do serviço de emergência, procede-se à verificação da respiração por 5 a 10 segundos, não sendo recomendado que esse tempo seja ultrapassado. A vítima inconsciente apresenta relaxamento da musculatura da base da língua, que cai sobre a entrada das vias aéreas. Isso implica que toda vítima inconsciente, até que se prove o contrário, tem as vias aéreas obstruídas. Outros fatores, além desse, podem contribuir para a obstrução das vias aéreas, como corpo estranho, edema das vias aéreas ou secreções. Diante desse conhecimento, a providência para se testar a respiração é a manobra de desobstrução das vias aéreas. Existem duas manobras básicas para isso: a hiperextensão da cabeça e elevação do mento ou a elevação da mandíbula. Ambas são eficazes, embora a primeira seja proibitiva na possibilidade

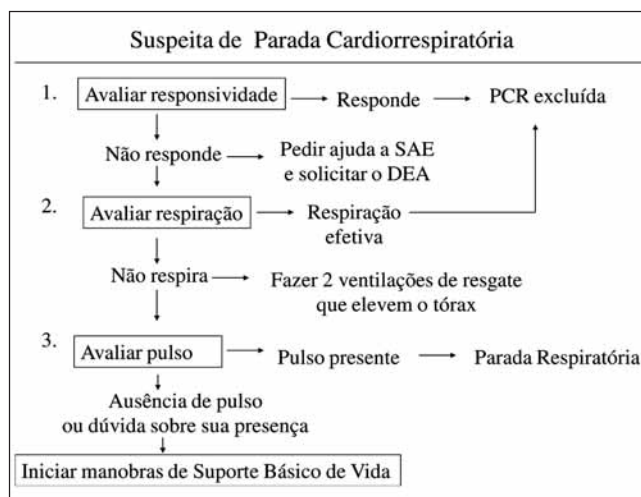
de trauma cervical. Após a abertura das vias aéreas o socorrista deve aproximar o rosto da face da vítima e VER se há elevação e abaixamento do tórax, OUVIR se há escape de ar durante a exalação e SENTIR se esse fluxo expiratório vai de encontro a seu próprio rosto. Se houver respiração efetiva (não agônica), não se trata de parada cardiorrespiratória, sendo provável que outras causas de depressão do nível de consciência estejam presentes. Deve-se aguardar a chegada do serviço de emergência junto à vítima, atento a seu padrão respiratório, colocando-a na posição de recuperação. Caso não seja detectada respiração efetiva, a permeabilidade das vias aéreas deve ser investigada, no intuito de descartar a possibilidade de corpo estranho obstruindo as vias aéreas inferiores, não visível à inspeção da cavidade oral. Deve-se realizar duas ventilações de resgate, que podem ser efetuadas por meio de respiração boca a boca, boca-máscara-boca e bolsa-valva-máscara, e recomenda-se que cada ventilação tenha a duração de um segundo. Na eventualidade de não se obter expansão do tórax, deve-se repetir a manobra de desobstrução das vias aéreas e tentar novamente, haja vista que a parada respiratória por corpo estranho é rara no adulto.

### Pulso

O pulso deve ser investigado no sítio carotídeo. Nas crianças com menos de um ano de idade, o pulso central deve ser palpado na região femoral ou axilar pela dificuldade técnica de palpação em seio carotídeo, por ser o último a desaparecer e o primeiro a ser restabelecido numa situação de instalação e reversão de parada. Além disso, tem a vantagem de proximidade ao socorrista. Dez segundos devem ser suficientes para a checagem do pulso, mas, em geral, os socorristas têm dificuldades para detecção do pulso, principalmente se a vítima estiver apresentando respiração agônica. Caso o pulso esteja presente, trata-se de uma parada respiratória isolada. Nesse caso, deve-se garantir suporte ventilatório provisório até que o acesso definitivo às vias aéreas (intubação orotraqueal) possa ser providenciado. Na ausência de pulso ou na dúvida, constata-se o diagnóstico de parada cardiorrespiratória: NÃO RESPONDE, NÃO RESPIRA e NÃO TEM PULSO. Uma vez constatado o diagnóstico, deve-se continuar as manobras de suporte básico de vida (Figura 3).

### ATENDIMENTO À VÍTIMA INCONSCIENTE (NÃO-RESPONSIVA)

Além da abordagem inicial, o suporte básico de vida compreende a manutenção da abertura da via aérea (A), das ventilações adequadas (B) e das compressões torácicas eficazes (C), além da utilização do desfibrilador externo automático



**Figura 3.** Abordagem inicial a possível vítima de parada cardiorrespiratória. DEA = desfibrilador externo automático; PCR = parada cardiorrespiratória; SAE = serviço de atendimento emergencial.

(D). Deve ser instituído precocemente em local seguro e interrompido o menor número de vezes possível. Sabe-se hoje que as compressões torácicas são de suma importância para as vítimas de parada cardíaca e que não devem ser interrompidas por período maior que 10 segundos.<sup>14</sup>

### Manutenção da abertura das vias aéreas (A)

Deve ser realizada por meio da inclinação da cabeça da vítima para trás e/ou da elevação da mandíbula para a frente.

### Ventilações adequadas (B)

As ventilações executadas por socorristas treinados em suporte básico de vida são realizadas por meio de métodos não assistidos, como ventilação boca a boca ou boca-máscara-boca, mas também podem ser realizadas por métodos assistidos, como a ventilação utilizando a técnica de bolsa-valva-máscara. Deve ser dada preferência à utilização de dispositivos de barreira, pela possibilidade de transmissão de doenças infectocontagiosas a partir desse procedimento.<sup>15-17</sup> Independentemente da técnica utilizada, a ventilação deve ser realizada na frequência de 10 a 12 incursões por minuto (duração de 5 a 6 segundos) (nas crianças, essa frequência deve ser de 12 a 20 incursões por minuto, com duração de 4 a 6 segundos) e o volume corrente deve ser capaz de expandir o tórax da vítima. O volume utilizado deve ser suficiente para se observar o início da elevação do tórax, sendo desaconselhável grandes volumes, pois estão associados a distensão gástrica e regurgitação. A duração da ventilação deve ser de 1 segundo, evitando-se a distensão gástrica, a regurgitação, a

aspiração brônquica e a hiperventilação. Durante a realização das ventilações é muito importante que o socorrista mantenha as vias aéreas pérvias. No caso da ventilação boca a boca, o socorrista deverá comprimir as narinas da vítima com seu polegar e indicador, respirar normalmente e selar seus lábios ao redor da boca da vítima, fechando-a hermeticamente e evitando vazamentos. Em algumas situações, como no uso de próteses dentárias soltas ou dificuldades de acoplamento boca a boca, pode-se optar por ventilação boca-nariz, na qual se procede a manobra inversa, ocluindo-se a boca e insuflando-se o ar pela narina enquanto se mantém a via aérea pérvia. A presença de estomias pode dificultar quaisquer das monobras anteriores, e, nesse caso, a insuflação do ar deve ocorrer através da estomia. Na utilização da máscara facial, o contato com a face da vítima também deve ser firme, evitando fuga aérea e comprometimento da ventilação.

A realização de ventilação não-assistida é um dos principais motivos que levam o leigo a não iniciar manobras de ressuscitação no ambiente pré-hospitalar. Além disso, são as manobras mais difíceis de se ensinar por via telefônica, nos casos de orientação a familiares não-treinados por coordenadores de serviços telefônicos de urgência para que sejam executadas até que o suporte avançado chegue. Essas observações, somadas ao impacto da massagem cardíaca ininterrupta, muito mais fácil de ser ensinada à distância, determinam a tendência atual de se admitir suporte básico de vida composto apenas por massagem cardíaca externa ao invés de massagem alternada com ventilação. Estudo comparativo dessas estratégias demonstrou equivalência em termos de sobrevivência, suportando essa tendência para o público leigo em geral. A exceção a essa regra são os casos já citados, nos quais se supõe a hipóxia como causa predominante da parada, principalmente no contexto pediátrico.

### Compressões torácicas eficazes (C)

A massagem cardíaca externa compreende compressões torácicas realizadas sobre a porção central do esterno, na linha entre os mamilos ou em seu terço inferior; nas crianças com menos de um ano de idade, o local da massagem deve ser 1 cm abaixo da linha intermamilar. Essas compressões devem empurrar o esterno para o interior do tórax em 4 cm a 5 cm (nas crianças, a profundidade deve ser de metade a um terço do diâmetro ântero-posterior do tórax), comprimindo o coração contra a coluna, favorecendo seu esvaziamento.<sup>18,19</sup> As compressões devem permitir posterior retorno completo do tórax à posição inicial para que haja o reenchimento do coração após cada compressão.<sup>20</sup> São capazes de restabelecer apenas 10% a 20% do débito cardíaco, na tentativa de manter o fluxo sanguíneo para coração, cérebro e outros órgãos vitais. An-

tes de iniciar as compressões, é necessário que o socorrista se certifique de que a vítima está deitada de costas sobre uma superfície plana e firme. Caso a vítima esteja deitada de bruços, deverá ser girada cuidadosamente para que fique de costas. Todas as roupas que cobrem o tórax da vítima deverão ser retiradas para permitir a visualização adequada e a identificação de possíveis causas de parada, como trauma. O socorrista deve posicionar a região hipotênar (base das mãos) sobre o centro do esterno da vítima, com os braços estendidos (formando uma angulação de 90 graus com o tórax da vítima) e proceder às compressões. O fulcro do movimento deve ser centrado no quadril e não nos cotovelos ou ombros do socorrista (Figura 4); nos lactentes, a melhor técnica é aquela que usa os dois polegares centrados no local da compressão e com as mãos circundando o tórax. A frequência de compressões deve ser de 100 por minuto. O emprego da técnica correta aumenta a eficácia da massagem e torna o procedimento menos cansativo para o socorrista, aumentando sua capacidade de realizar os esforços. No entanto, diversos tra-



**Figura 4.** Compressões torácicas: o socorrista deve posicionar a região hipotênar (base das mãos) sobre o centro do esterno da vítima, com os braços estendidos (formando uma angulação de 90 graus com o tórax da vítima) e proceder às compressões. O fulcro do movimento deve ser centrado no quadril e não nos cotovelos ou ombros do socorrista.



balhos demonstraram que existe uma perda progressiva da eficiência das compressões torácicas, e, por isso, recomenda-se que os socorristas façam, sempre que possível, um sistema de rodízio a cada 5 ciclos de 30 compressões torácicas para 2 ventilações; no caso das crianças até a adolescência, essa relação com dois socorristas deve ser feita com 15 compressões para 2 respirações, (esse ciclo costuma ter a duração de 2 minutos). Diversos dispositivos para facilitar e amplificar a eficácia da massagem cardíaca estão sendo desenvolvidos e, embora promissores, não são disponíveis no ambiente pré-hospitalar.

### **Desfibrilação (D)**

A desfibrilação é um procedimento constituído pela aplicação de uma corrente elétrica contínua no tórax, através do coração em seu maior eixo, cuja finalidade é promover a despolarização simultânea do maior número possível de células cardíacas. Espera-se que o nó sinusal, por ser o primeiro a se despolarizar, assuma o comando quando as células se repolarizarem em seguida à desfibrilação. Considerando-se a rapidez com que o diagnóstico deve ser feito, foram criados os desfibriladores externos automáticos (DEA), capazes de detectar o ritmo de parada da vítima com a aplicação correta de suas pás no tórax da vítima. Isso permite pronta desfibrilação caso a fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso seja identificada em ambiente pré-hospitalar, onde as paradas cardíacas são mais comuns.<sup>21</sup> Os desfibriladores externos automáticos são dispositivos computadorizados que fornecem mensagens sonoras e visuais para guiar as ações do socorrista. O termo automático não é o mais correto, porque, na verdade, esses dispositivos são semiautomáticos. Eles informam ao socorrista que o choque é necessário, mas não aplicam o choque sem a ação do socorrista, que deverá pressionar o botão de CHOQUE. A energia fornecida pelos aparelhos varia na dependência do tipo de onda utilizado. Os modelos mais antigos utilizavam o padrão monofásico, mas a tendência atual dos fabricantes é que sejam substituídos pelo padrão de onda bifásico, com evidências crescentes de que esse padrão implique, pelo menos, igual eficácia com menor energia e, presumivelmente, menor dano para o miocárdio.<sup>22</sup> No padrão monofásico é utilizada a energia de 360 J para desfibrilar o miocárdio. No padrão bifásico essa energia é menor, em torno de 150 J a 200 J; nas crianças, independentemente do padrão de onda, a primeira carga deve ser feita com 2 J/kg e a partir da segunda carga, com 4 J/kg. Para que a desfibrilação seja efetiva, o choque deve percorrer o miocárdio em toda sua extensão. Isso depende, no entanto, da impedância torácica (resistência oferecida pelo tórax à passagem da corrente elétrica). Os desfibriladores externos automáti-

cos estão se tornando cada vez mais presentes, inclusive por força de legislação, tanto no exterior como no Brasil.<sup>23</sup> Sua eficácia é comprovada quando manuseados por pessoas treinadas. No entanto, alguns fatores podem influenciar sua efetividade, como a movimentação do paciente (por exemplo, a respiração agônica) e o reposicionamento da vítima.<sup>24</sup> Apesar dessas restrições, esses aparelhos são superiores a médicos treinados no reconhecimento do ritmo da parada, minimizando o erro, e estão cada vez mais didáticos e seguros para sua aplicação. Preconiza-se sua utilização em áreas de grande concentração populacional, onde a chance de ocorrência de parada cardíaca é maior, como shoppings, estádios e teatros. Apesar de desenvolvidos para áreas externas, pelo seu custo reduzido têm também ganho espaço em ambientes hospitalares, em que o tempo de resposta da equipe de parada cardíaca for superior a 4 minutos.

### **Consideração importante**

Os socorristas devem aplicar 5 ciclos de ressuscitação cardiopulmonar antes de utilizar o DEA se não tiverem testemunhado a parada ou se o tempo entre o acionamento e a chegada for superior a 4 a 5 minutos. Para a parada cardíaca súbita prolongada, o efeito da ressuscitação cardiopulmonar (principalmente das compressões torácicas) realizada antes da desfibrilação tem sido muito positivo, melhorando a chance de retorno à circulação espontânea e os índices de sobrevivência.<sup>25</sup>

### **Passos universais para a operação dos desfibriladores externos automáticos**

- **Ligue o DEA** e automaticamente todas as mensagens sonoras de orientação do manejo serão acionadas. Alguns DEAs já ligam sozinhos, só com a abertura do estojo, não sendo necessária a compressão do botão.

- **Fixe as pás** ao tórax desnudo da vítima. As pás devem ser escolhidas corretamente (existem diferenças de tamanho das pás utilizáveis para adultos e crianças com menos e mais de 8 anos de idade) e fixadas após a retirada da proteção existente em sua face posterior. Se o tórax da vítima estiver úmido ou molhado, deverá ser enxugado rapidamente. Um dos eletrodos deverá ser colocado no lado superior direito do tórax, à direita do esterno, logo abaixo da clavícula, e o outro à esquerda do mamilo esquerdo, alguns centímetros abaixo da axila.

- **Análise** do ritmo de parada. Durante a análise do ritmo todos devem permanecer afastados da vítima, para que não haja interferência na leitura do ritmo. O DEA demora em torno de 10 a 15 segundos para fazer essa análise e avisa ao socorrista se o choque está indicado.

- **Choque** caso indicado (detecção de fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso). Certifique-se de que ninguém esteja tocando a vítima para evitar lesões aos socorristas. Avise em voz alta para que todos se afastem da vítima. O choque produzirá contração súbita dos músculos da vítima. Assim que o botão de choque for pressionado, o DEA aplicará o choque e logo depois deverá ser reiniciada a ressuscitação cardiopulmonar, começando com as compressões torácicas. Mantenha a relação de 30 compressões para 2 ventilações. Após 2 minutos, tempo correspondente ao término de 5 ciclos 30:2, o DEA recomendará nova análise de ritmo e choque, se indicado. Caso o choque não seja indicado, mantenha as manobras de ressuscitação até que os socorristas com treinamento em suporte avançado de vida assumam o caso ou que a vítima comece a se mover. Os socorristas em suporte avançado de vida indicarão quando avaliar pulso ou quando tomar outras condutas.

**IMPORTANTE:** O DEA deverá ficar fixado à vítima enquanto se faz seu transporte em uma maca ou na ambulância, porém nunca pressione o botão ANALISAR enquanto estiver movimentando a vítima. A movimentação pode interferir na análise, podendo indicar choque não apropriado.

#### Situações especiais para ações adicionais ao uso de DEA

1. Lactentes com menos de 1 ano: não existem evidências que indiquem o uso do DEA nessa situação.

2. Vítima com tórax com grande quantidade de pêlos: caso as pás sejam colocadas sobre o tórax da vítima, provavelmente o DEA emitirá mensagem para “chechar as pás” e estas deverão ser rapidamente retiradas. Se ainda existir grande quantidade de pêlos, estes deverão ser raspados com o auxílio de um aparelho de barbear que deverá ficar dentro da caixa de transporte do DEA. Use novo conjunto de pás e siga as mensagens do DEA.

3. Vítima imersa em água ou com água cobrindo o tórax: Como a água é um bom condutor de eletricidade, se a vítima estiver na água, deverá ser transportada para um local seco antes da utilização do DEA. Se o tórax estiver molhado, também deverá ser seco rapidamente.

4. Vítima com implante definitivo de marca-passo ou de desfibrilador: as pás do DEA deverão ser fixadas pelo menos 2,5 cm lateralmente ao dispositivo implantado. Siga as instruções habituais do DEA. Caso o desfibrilador implantado esteja administrando choques à vítima, aguarde 30 a 60 segundos para que o mesmo termine seu ciclo de tratamento para aplicar um choque com o DEA.

5. Vítima com medicamento transdérmico ou objeto na superfície da pele onde as pás do desfibrilador serão posicionadas: as pás do DEA não deverão ser colocadas direta-

mente sobre o medicamento transdérmico porque haverá bloqueio ao fornecimento de energia pelo DEA. Esse medicamento deverá ser retirado e o local, limpo. Só então as pás deverão ser fixadas ao tórax da vítima.

#### VÍTIMA COM OBSTRUÇÃO DAS VIAS AÉREAS

Durante o atendimento a uma vítima é importante que o socorrista reconheça precocemente a situação de obstrução das vias aéreas. Essa situação deve ser diferenciada de outras situações de emergência, como síncope, ataque cardíaco, convulsões, intoxicação exógena e outras causas de insuficiência respiratória.

Os corpos estranhos podem causar obstruções leves ou graves das vias aéreas que poderão ser reconhecidas a partir da evidência de sinais clínicos bem estabelecidos:

a) Obstrução leve da via aérea: vítima responsiva, com boa troca gasosa, e pode ter “chiado” no peito entre os acessos de tosse.

b) Obstrução grave da via aérea: vítima desconfortável, com dificuldade respiratória, às vezes agarrando o pescoço com o polegar e os dedos, apresentando o sinal universal da asfixia: troca gasosa ausente ou insuficiente, tosse fraca ou ineficiente a ausente, ruído alto à inalação ou ausência total de ruídos e cianose de extremidades. Torna-se incapaz de falar ou chorar, no caso das crianças..

A partir da avaliação clínica da gravidade da obstrução das vias aéreas, o socorrista deverá tomar determinadas atitudes para alívio dos sintomas. No caso de obstrução leve, desde que a troca de ar permaneça adequada, a vítima deve ser encorajada a continuar tossindo espontaneamente. O socorrista não deverá interferir nas tentativas próprias de expulsão do corpo estranho, mas deve permanecer ao lado da vítima. Caso essa obstrução permaneça, o serviço de atendimento de emergência deverá ser ativado. Na situação de obstrução grave, o socorrista deverá interrogar a vítima sobre a possível presença de corpo estranho e, em caso afirmativo, o serviço de atendimento de emergência deverá ser acionado.

Para a desobstrução das vias aéreas em adultos e crianças com mais de 1 ano de idade, com nível de consciência preservado, devem ser realizadas compressões abdominais. Pode ser necessária a repetição das compressões por várias vezes até a eliminação do corpo estranho.

#### Passos para a realização das compressões abdominais: vítima em pé (manobra de Heimlich)

1. Fique em pé ou ajoelhado atrás da vítima e circunde seus braços ao redor da cintura da vítima.

2. Feche o punho de uma das mãos.

3. Posicione o punho, com o polegar voltado contra o abdome da vítima, na linha média, levemente acima da cicatriz umbilical e bem abaixo do esterno.

4. Segure seu punho com a outra mão e pressione o punho contra o abdome da vítima, aplicando uma compressão rápida para cima.

5. Repita as compressões até que o objeto seja expelido ou que a vítima obtenha melhora dos sinais clínicos característicos de uma obstrução grave.

6. Aplique cada compressão com um movimento separado e distinto, procurando aliviar a obstrução.

### **Passos para a realização de manobras de desobstrução em lactentes (crianças com menos de 1 ano de idade)**

1. Coloque o lactente debruçado e apoiado em seu antebraço com a cabeça mais baixa que o tórax, apoie a mandíbula em sua mão, sustentando a cabeça do lactente, e cuidando para não comprimir as partes moles do pescoço.

2. Realize 5 golpes nas costas entre as escápulas usando a palma de sua mão.

3. Com a mão que realizou os golpes apoie o occipício da criança e com a outra, segure a mandíbula. Vire-a na posição supina, mantendo ainda a posição da cabeça mais baixa que o tórax.

4. Realize compressões torácicas no mesmo local da massagem cardíaca, utilizando o terceiro e o quarto dedos de sua mão. Alterne esses movimentos até a saída do objeto.

### **OBSERVAÇÕES:**

– Se a vítima estiver engasgada, responsiva e deitada, deverá receber as compressões abdominais na mesma posição em que foi encontrada.

– Se a vítima não estiver responsiva, primeiramente deverá ser acionado o sistema de atendimento de emergência e posteriormente seguir os passos do suporte básico de vida citados anteriormente. A via aérea deverá ser aberta e deve ser tentada a desobstrução, antes no início das manobras de ressuscitação cardiopulmonar.

– Caso o socorrista esteja sozinho, deverá primeiro realizar os 5 ciclos de massagem: ventilação (30:2) antes de pedir ajuda e, posteriormente, retomar a ressuscitação cardiopulmonar.

### **POSIÇÃO DE RECUPERAÇÃO**

A posição de recuperação tem como objetivo manter as vias aéreas pervias das vítimas não-responsivas, mas que respiram adequadamente. Sabe-se que as principais causas de obstrução são: a própria língua da vítima, muco e vômito. Com isso, ao se colocar a vítima em posição lateral, permite-

se que os fluidos sejam drenados, diminuindo o risco de obstrução. O socorrista deverá permanecer sempre ao lado da vítima, monitorizando-a continuamente até que o serviço de atendimento emergencial chegue ao local.

Apesar de não haver uma posição perfeita para todas as vítimas, é importante enfatizar que a posição de recuperação deve ser estável, não deve permitir pressão sobre o tórax e não deve oferecer risco às vítimas.<sup>26</sup>

### **CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este artigo.

### **REFERÊNCIAS**

1. Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(6):1268-75.
2. Vaillancourt C, Stiell IG. Cardiac arrest care and emergency medical services in Canada. *Can J Cardiol.* 2004;20(11):1081-90.
3. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation.* 2001;104(18):2158-63.
4. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation.* 1998;98(21):2334-51.
5. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *JAMA.* 2002;288(23):3008-13.
6. Rea TD, Eisenberg MS, Sinibaldi G, White RD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Resuscitation.* 2004;63(1):17-24.
7. Page S, Meerabeau L. Achieving change through reflective practice: closing the loop. *Nurs Educ Today.* 2000;20(5):365-72.
8. Peberdy MA, Ornato JP. Progress in resuscitation: an evolution, not a revolution. *JAMA.* 2008;299(10):1188-90.
9. Cummins RO; American Heart Association. Suporte avançado de vida em cardiologia. Texas: American Heart Association; 1997. p. 3-6/3-7.
10. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J, Gardelov B. Survival after cardiac arrest outside hospital in Sweden. Swedish Cardiac Arrest Registry. *Resuscitation.* 1998;36(1):29-36.
11. White RD, Bunch TJ, Hankins DG. Evolution of a community-wide early defibrillation program experience over 13 years using police/fire personnel and paramedics as responders. *Resuscitation.* 2005;65(3):279-83.

12. Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the “chain of survival” concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1991;83(5):1832-47.
13. Pazin-Filho A, Schmidt A, Filipini C, Castro RBP, Rosa RM, Rosa MAF, et al. Simulação de pacientes – Cursos de suporte de vida – ACLS, BLS e PALS na FMRP-USP. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2007;40(2):204-12.
14. Bobrow BJ, Clark LL, Ewy GA, Chikani V, Sanders AB, Berg RA, et al. Minimally interrupted cardiac resuscitation by emergency medical services for out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2008;299(10):1158-65.
15. Cydulka RK, Connor PJ, Myers TF, Pavza G, Parker M. Prevention of oral bacterial flora transmission by using mouth-to-mask ventilation during CPR. *J Emerg Med*. 1991;9(5):317-21.
16. Blenkarn JJ, Buckingham SE, Zideman DA. Prevention of transmission of infection during mouth-to-mouth resuscitation. *Resuscitation*. 1990;19(2):151-7.
17. Lightsey DM, Shah PK, Forrester JS, Michael TA. A human immunodeficiency virus-resistant airway for cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med*. 1992;10(1):73-7.
18. Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H, Edelson DP, Barry A, O’Hearn N, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2005;293(3):305-10.
19. Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H, Sorebo H, Svensson L, Fellows B, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2005;293(3):299-304.
20. Aufderheide TP, Pirralo RG, Yannopoulos D, Klein JP, von Briesen C, Sparks CW, et al. Incomplete chest wall decompression: a clinical evaluation of CPR performance by EMS personnel and assessment of alternative manual chest compression-decompression techniques. *Resuscitation*. 2005;64(3):353-62.
21. Kerber RE, Becker LB, Bourland JD, Cummins RO, Hallstrom AP, Michos MB, et al. Automatic external defibrillators for public access defibrillation: recommendations for specifying and reporting arrhythmia analysis algorithm performance, incorporating new waveforms, and enhancing safety. A statement for health professionals from the American Heart Association Task Force on Automatic External Defibrillation, Subcommittee on AED Safety and Efficacy. *Circulation*. 1997;95(6):1677-82.
22. Faddy SC, Powell J, Craig JC. Biphasic and monophasic shocks for transthoracic defibrillation: a meta analysis of randomised controlled trials. *Resuscitation*. 2003;58(1):9-16.
23. Caffrey SL, Willoughby PJ, Pepe PE, Becker LB. Public use of automated external defibrillators. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1242-7.
24. Handley AJ, Koster R, Monsieurs K, Perkins GD, Davies S, Bossaert L. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation*. 2005;67 Suppl 1:S7-S23.
25. Wik L, Hansen TB, Fylling F, Steen T, Vaagenes P, Auestad BH, et al. Delaying defibrillation to give basic cardiopulmonary resuscitation to patients with out-of-hospital ventricular fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289(11):1389-95.
26. Handley AJ. Recovery position. *Resuscitation*. 1993;26(1):93-5.

---

# SUPOORTE AVANÇADO DE VIDA – ADULTO: INSERINDO A NOVA CORRENTE DE SOBREVIDA

MARIA MARGARITA CASTRO GONZALEZ<sup>1,2</sup>, SERGIO TIMERMAN<sup>1,2</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2010;20(2):239-50  
RSCESP (72594)-1859

Quatro ritmos produzem parada cardíaca: fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, atividade elétrica sem pulso e assistolia. A sobrevivência desses ritmos requer suporte básico de vida (*Basic Life Support*, BLS) e suporte de vida avançado (*Advanced Cardiac Life Support*, ACLS). O grande impacto na sobrevivência a uma parada cardiorrespiratória está relacionado a um BLS bem feito e prontamente iniciado, com a realização de ressuscitação cardiopulmonar de boa qualidade. Para as vítimas de parada testemunhada em fibrilação ventricular, ressuscitação cardiopulmonar rápida e desfibrilação precoce podem aumentar significativamente a chance de sobrevivência para alta hospitalar. Em comparação, as terapias características do ACLS, tais como inserção de via aérea avançada e administração de fármacos, não demonstraram aumentos da sobrevivência à alta hospitalar. Este artigo detalha os cuidados gerais de um paciente em parada cardiorrespiratória e fornece uma visão geral do ACLS. A maioria das pesquisas sobre parada cardiorrespiratória realizadas no último meio século teve como foco o aumento da taxa de retorno à circulação espontânea. Progressos significativos foram realizados, porém muitas intervenções melhoram o retorno à circulação espontânea sem melhorar a sobrevivência a longo prazo. BLS e ACLS otimizados dependem de cuidados pós-ressuscitação. Isso exige a execução eficaz de intervenções e estratégias terapêuticas que forneçam aos pacientes ressuscitados melhor chance de sobrevivência com boa função neurológica.

**Descritores:** Parada cardíaca. Ressuscitação cardiopulmonar. Sobrevida.

## ADULT ADVANCED CARDIOVASCULAR LIFE SUPPORT: ENTERING THE NEW CHAIN OF SURVIVAL

Four rhythms produce cardiac arrest: ventricular fibrillation, ventricular tachycardia, pulseless electrical activity, and asystole. Survival from these arrest rhythms requires both basic life support (BLS) and advanced cardiovascular life support (ACLS). The major impact on survival to cardiopulmonary arrest is related to good BLS with prompt high-quality cardiopulmonary resuscitation. For victims of witnessed arrest under ventricular fibrillation, prompt cardiopulmonary resuscitation and early defibrillation may significantly increase the chance of survival to hospital discharge. In comparison, typical ACLS therapies, such as insertion of advanced airways and pharmacologic support, have not been shown to increase survival to hospital discharge. This manuscript details the general care of a patient in cardiopulmonary arrest and provides an overview of ACLS. Most research on cardiopulmonary arrest over the past half-century has focused on improving the rate of return of spontaneous circulation. Significant progress has been made, however, many interventions improve the return to spontaneous circulation without improving long-term survival. Optimized BLS and ACLS depend on postresuscitation care. This requires effective implementation of therapeutic interventions and strategies that give resuscitated patients the best chance for survival with good neurological function.

**Descriptors:** Heart arrest. Cardiopulmonary resuscitation. Survivorship.

---

<sup>1</sup> Laboratório de Treinamento e Simulação em Emergências Cardiovasculares – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) – São Paulo, SP.

<sup>2</sup> Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Maria Margarita Castro Gonzalez – InCor – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 –  
Cerqueira César – São Paulo, SP – CEP 05403-000

---

**A** cada ano, aproximadamente entre 400 mil e 460 mil pessoas nos Estados Unidos<sup>1</sup> e 700 mil adultos previamente saudáveis<sup>2</sup> na Europa sofrem morte súbita. Manobras de ressuscitação cardiopulmonar são fornecidas a aproximadamente dois terços dessas vítimas.<sup>3</sup> De todas as vítimas de parada cardiorrespiratória tratadas pelos sistemas médicos de emergência, apenas 5% a 10% sobrevivem; dos pacientes com fibrilação ventricular, a sobrevivida hospitalar é de 15%. A sobrevivida após parada cardiorrespiratória em ambiente intra-hospitalar é de 17% a 18%.<sup>4,5</sup>

Em 2000 ocorreu a primeira conferência internacional sobre parada cardiorrespiratória e cuidados cardiovasculares de emergência, que levou à publicação das diretrizes para normatização de técnicas de ressuscitação cardiopulmonar reconhecidas pela American Heart Association<sup>6</sup>, baseadas em evidências. Nos meses de novembro e dezembro de 2005 foram publicadas as últimas Diretrizes de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência<sup>7</sup>, e está prevista para o final de 2010 a publicação das atualizações dessas diretrizes.

## DEFINIÇÕES

Parada cardíaca caracteriza-se pela interrupção súbita da circulação sistêmica em um indivíduo com expectativa de vida, ou seja, não portador de doença crônica intratável ou em fase terminal. Nos instantes precedendo a parada cardíaca ou que imediatamente a sucedem, ocorre a interrupção da atividade respiratória, caracterizada pela ausência de movimentos torácicos inspiratórios efetivos. Tal situação define parada cardiorrespiratória.

Após parada cardiorrespiratória, o conjunto de procedimentos que visam ao restabelecimento da circulação de sangue oxigenado para o cérebro e outros órgãos vitais é conhecido como ressuscitação cardiopulmonar. A iniciação rápida das manobras é crítica, visto que se trata de uma medida que melhora a sobrevivida desses pacientes.<sup>8</sup>

## SUPORTE AVANÇADO DE VIDA EM CARDIOLOGIA (ADVANCED CARDIAC LIFE SUPPORT, ACLS)

O prognóstico do paciente vítima de parada cardiorrespiratória está intimamente relacionado ao intervalo entre o colapso e a intervenção por pessoas treinadas, oferecendo os suportes básico e avançado de vida. O grande impacto na sobrevivência a uma parada cardiorrespiratória está relacionado a um suporte básico de vida bem realizado e prontamente iniciado. A probabilidade de sobrevivida diminui a cada minuto que passa a partir do colapso, com comprometimento progressivo do sistema cardiovascular e das funções neurológicas.

Ao término do ABCD primário (Figura 1), com a tentativa de desfibrilação do paciente com um único choque (se o ritmo era fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso), deve-se manter a ressuscitação cardiopulmonar com ciclos de 30 compressões para 2 ventilações, e a cada 5 ciclos repetir um choque, até que esteja disponível o suporte avançado, quando então se dá o início do chamado ABCD secundário.

Nessa etapa serão necessárias técnicas avançadas e invasivas para o manejo do paciente em parada cardiorrespiratória. O socorrista tentará restituir as funções vitais de respiração e circulação do paciente, e, quando bem-sucedido, permanecerá reavaliando e tratando a vítima, até que esta seja transferida aos cuidados de uma Unidade de Terapia Intensiva, e iniciando os cuidados pós-ressuscitação.

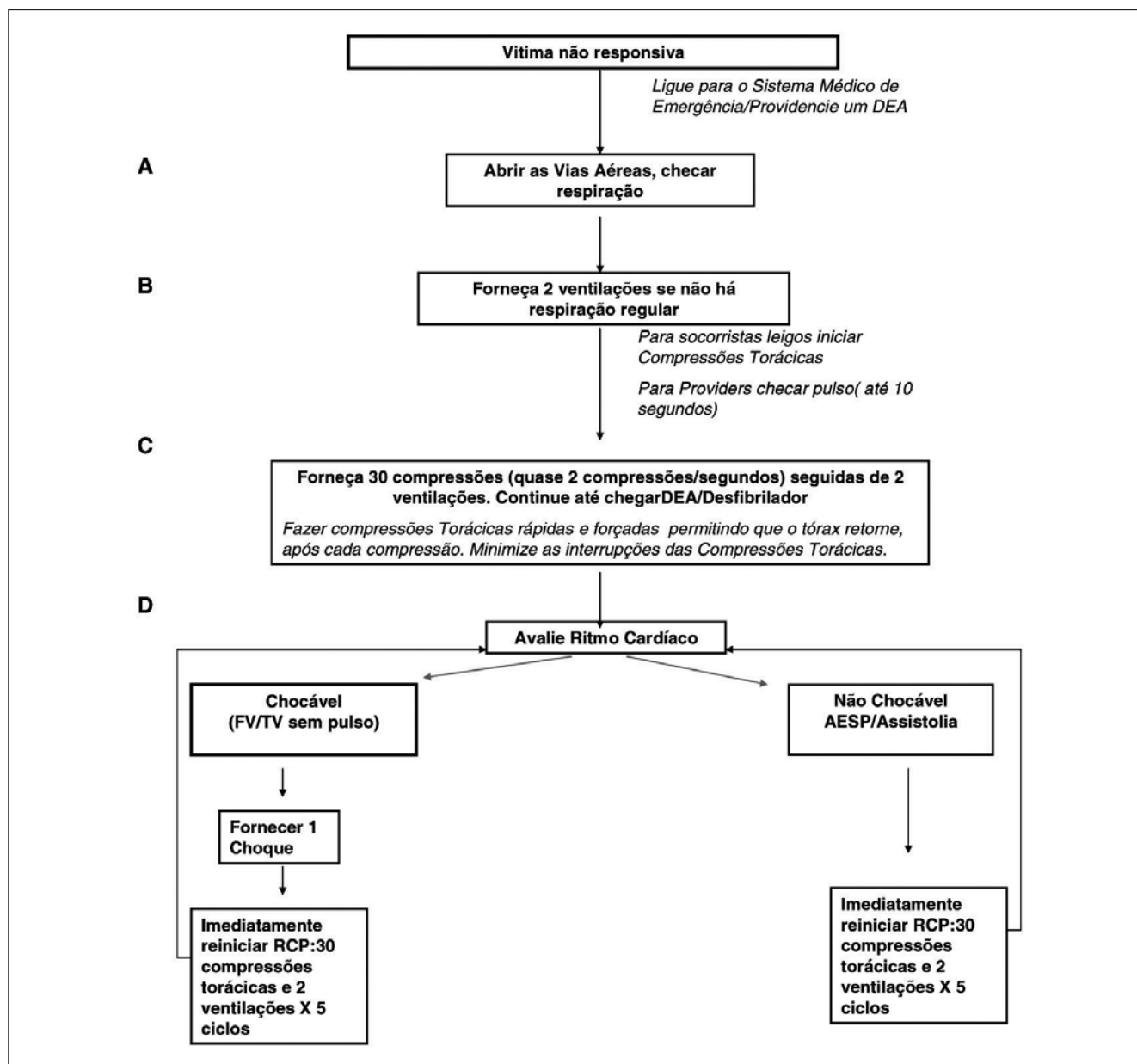
### ABCD secundário

#### A (*assegurar via aérea*)

Nessa etapa, deve-se conseguir uma via aérea pérvia e definitiva, assegurando a ventilação adequada e a consequente oxigenação tecidual. O paciente deverá ser submetido à colocação de um tubo traqueal. São alternativas à intubação orotraqueal a máscara laríngea ou o Combitubo® (Figura 2).<sup>9</sup> Uma das mudanças da Diretriz 2005 é a ênfase na qualidade das compressões torácicas, evitando-se interrupções dessas compressões. Atualmente, admite-se que a tentativa de ressuscitação seja realizada apenas com ventilação com bolsa-valva-máscara, desde que esteja sendo efetiva. Caso se opte pelo tubo endotraqueal, o ideal é que a ressuscitação cardiopulmonar não seja interrompida ou, se possível, que a interrupção ocorra apenas no momento da passagem do tubo.

#### B (*ventilação – confirmar posicionamento do tubo, fixar o tubo e continuar ventilação e oxigenação*)

Após a intubação orotraqueal do paciente, o segundo passo consiste em confirmar o posicionamento adequado do tubo traqueal. A confirmação clínica deve ser feita por meio de ausculta da região epigástrica, assim como ausculta de hemitórax esquerdo, hemitórax direito, ápice esquerdo e ápice direito (ausculta dos “cinco pontos”), o que ajuda a detectar intubação esofágica ou seletiva em brônquio fonte direito, enquanto se observa o movimento de expansão torácica (Figura 3A). Outro sinal clínico é a presença de condensação no tubo endotraqueal. Após a confirmação clínica, recomenda-se a confirmação pela mensuração da concentração de gás carbônico exalado pelo paciente via tubo orotraqueal (EtCO<sub>2</sub>) (Figura 3B) ou detectores esofágicos (Figura 3C). Infelizmente essa confirmação não é realizada na maioria das vezes pela indisponibilidade dos recursos necessários. De-

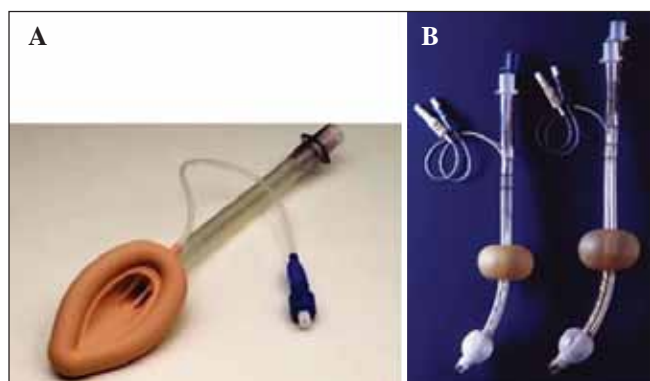


**Figura 1.** ABCD primário. A: avaliar responsividade, solicitar ajuda, realizar abertura de vias aéreas e avaliar respiração; B: fornecer duas ventilações de resgate; C: checar pulso e iniciar compressões torácicas (circulação); D: fornecer desfibrilação, de preferência com energia bifásica (120-200 J), se o ritmo for FV/TV sem pulso e reiniciar imediatamente as compressões torácicas. AESP = atividade elétrica sem pulso; DEA = desfibrilador externo automático; FV = fibrilação ventricular; RCP = ressuscitação cardiopulmonar; TV = taquicardia ventricular.

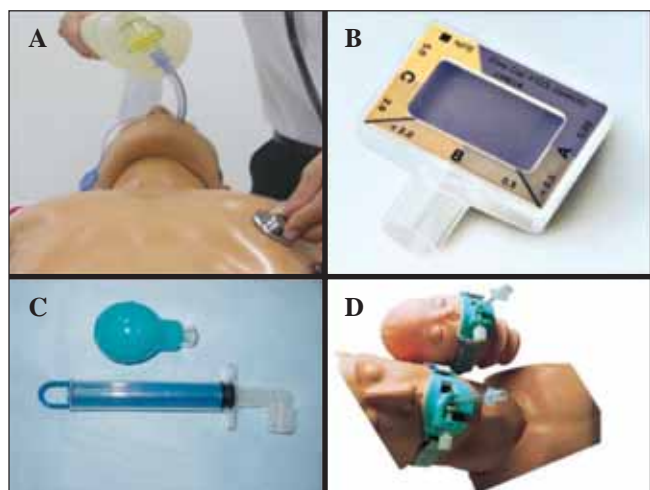
pois de realizada a confirmação da intubação orotraqueal deve ser feita a fixação do tubo (Figura 3D).

- Fixação do tubo traqueal: Não há estudos comparando estratégias diferentes para fixar tubos traqueais durante a ressuscitação cardiopulmonar. Estudos em unidades de cuidados intensivos<sup>10</sup> indicaram que equipamentos comerciais

para fixar tubos traqueais, pranchas, colares cervicais e outras estratégias promovem um método equivalente para prevenir o deslocamento acidental do tubo, quando comparado com o método tradicional de fixar o tubo com uma fita adesiva. Tanto os fixadores comerciais de tubo traqueal como as fitas convencionais ou bandagens podem ser utilizadas (Classe I).



**Figura 2.** Alternativas da intubação orotraqueal para garantir uma via aérea definitiva durante a ressuscitação cardiopulmonar: máscara laríngea (A) e Combitubo® (B).



**Figura 3.** Em A, confirmação clínica da intubação orotraqueal; em B, detector de CO<sub>2</sub>; em C, detectores esofágicos para confirmação da intubação orotraqueal; e em D, fixação do tubo traqueal.

*C (circulação – acesso venoso, conectar eletrodos, drogas apropriadas, ressuscitação cardiopulmonar)*

Prontamente deve-se obter um acesso venoso para a administração de medicamentos durante as manobras de ressuscitação cardiopulmonar, evitando-se as interrupções das compressões torácicas. Há preferência de escolha do acesso venoso periférico nos membros superiores (veia antecubital). O acesso venoso central, apesar de proporcionar picos séricos maiores da concentração de medicamentos e menor tempo para sua circulação, deve ser preterido, pois sua obtenção necessita da interrupção das compressões torácicas. Já o acesso periférico é de fácil obtenção, de fácil aprendiza-

do, apresenta menor risco de complicações e não necessita a interrupção das manobras de ressuscitação cardiopulmonar. Recomenda-se que, após a administração (em *bolus*) de cada medicamento por uma veia periférica, seja feita uma infusão em *bolus* de 20 ml de solução salina e que se eleve o membro por 10 a 20 segundos.<sup>11</sup>

– Vias alternativas para administração de medicamentos: Se não for possível estabelecer acesso intravenoso, a via intraóssea<sup>12-15</sup> para a administração de drogas pode proporcionar concentrações plasmáticas adequadas para administração de fármacos. Os medicamentos também podem ser ministrados via tubo endotraqueal, mas as concentrações plasmáticas alcançadas são variáveis e substancialmente mais baixas que as alcançadas quando a mesma substância é ministrada por via intravenosa ou intraóssea. Com a colocação dos eletrodos, será possível a monitorização do “ritmo” da parada – fibrilação ventricular, taquicardia ventricular sem pulso, assistolia e atividade elétrica sem pulso. Tal identificação permite uma abordagem diferenciada para cada situação, com a administração dos principais medicamentos específicos.

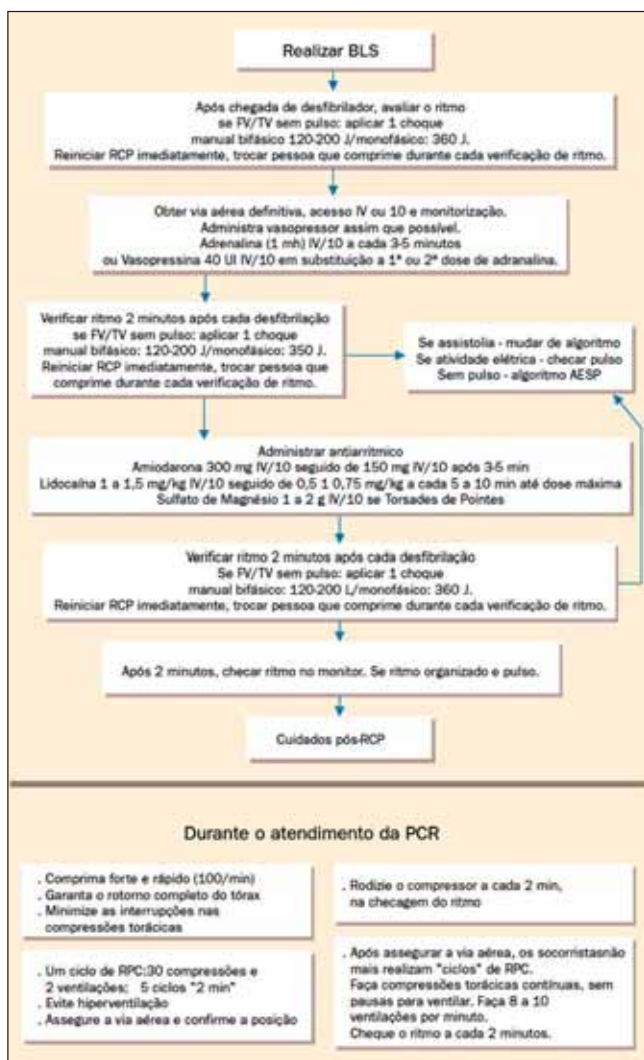
#### *D (diagnóstico diferencial)*

Nessa fase, deve-se avaliar e tratar possíveis causas reversíveis para cada “ritmo” de parada cardiorrespiratória. Nos casos de parada cardiorrespiratória em fibrilação ventricular e taquicardia ventricular, o tratamento é direto e específico e consiste na desfibrilação imediata, que pode reverter tal ritmo independentemente da descoberta imediata da causa da parada cardiorrespiratória. Mesmo assim, recorrências de fibrilação ventricular/taquicardia ventricular podem surgir se houver uma causa subjacente. Entretanto, em casos de parada cardiorrespiratória em assistolia ou atividade elétrica sem pulso (não fibrilação ventricular/taquicardia ventricular), a recuperação da circulação espontânea depende quase que completamente do reconhecimento e do tratamento das potenciais causas. São elas: hipovolemia, hipóxia, acidose, hipercalemia/hipocalemia, hipotermia, intoxicação exógena, tamponamento pericárdico, pneumotórax hipertensivo, infarto agudo do miocárdio e tromboembolismo pulmonar. Para cada situação recomenda-se tratamento específico enquanto as demais medidas de ressuscitação cardiopulmonar são tomadas, para recuperação da circulação espontânea.

#### **Fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso**

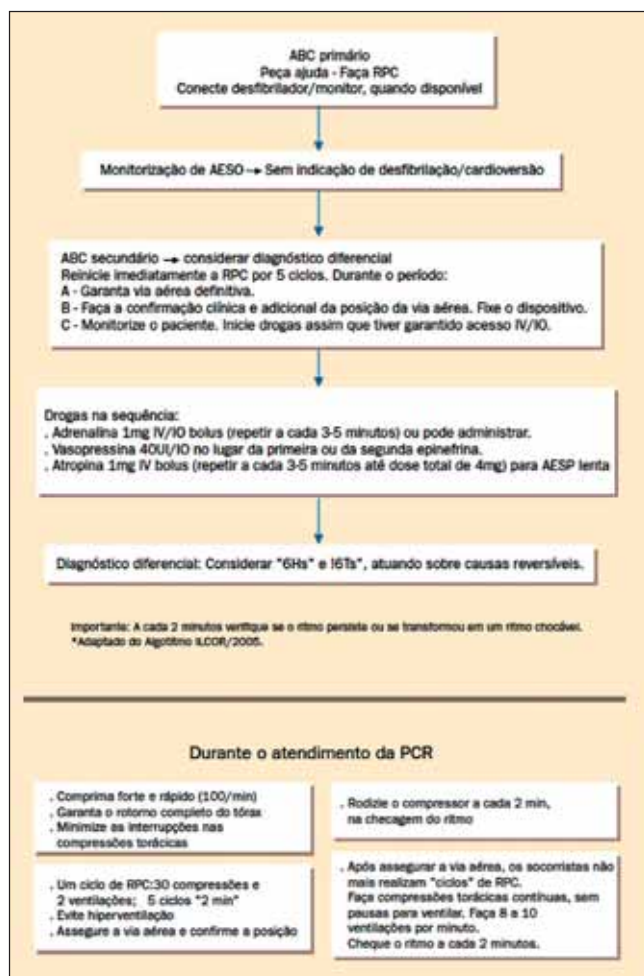
A intervenção mais importante durante os primeiros minutos de uma fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso é a ressuscitação cardiopulmonar imediata, com mínima interrupção das compressões torácicas e desfibrilação precoce (classe I).<sup>7</sup> Nos casos de parada cardiorrespiratória testemunhada e com desfibrilador disponível, depois





**Figura 4.** Tratamento da fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso. AESP = atividade elétrica sem pulso; BLS = suporte básico de vida (*Basic Life Support*); FV/TV = fibrilação ventricular/taquicardia ventricular; PCR = parada cardiorrespiratória; RCP = ressuscitação cardiopulmonar.

de fornecer duas ventilações e checar o pulso deve-se ligar o desfibrilador e checar o ritmo. Se a parada cardiorrespiratória não foi testemunhada em âmbito extra-hospitalar, o socorrista deve fornecer cinco ciclos de ressuscitação cardiopulmonar antes da desfibrilação.<sup>7</sup> Se fibrilação ventricular/taquicardia ventricular estiver presente, fornecer um choque e reiniciar a ressuscitação cardiopulmonar imediatamente, começando pelas compressões torácicas. Se um desfibrilador bifásico estiver disponível, fornecer a desfibrilação com energia efetiva, geralmente entre 120 J e 200 J (150 J a 200 J para uma onda exponencial truncada ou 120 J para uma



**Figura 5.** Tratamento da atividade elétrica sem pulso. PCR = parada cardiorrespiratória; RCP = ressuscitação cardiopulmonar.

onda bifásica retilínea); se o socorrista não souber a energia efetiva de seu equipamento, fornecer 200 J para o primeiro choque e energia igual ou superior para choques subsequentes. Se um desfibrilador monofásico estiver disponível, fornecer desfibrilação com 360 J.

Os provedores devem fornecer um choque, porque a taxa de sucesso com a desfibrilação bifásica é muito alta<sup>16</sup> e pela importância em minimizar as interrupções das compressões torácicas. O tempo perdido para carregar o desfibrilador, fornecer o choque e checar o pulso pode interromper as compressões torácicas por 37 segundos ou mais.<sup>17</sup> Imediatamente após o choque, deve-se reiniciar a ressuscitação cardiopulmonar (começando pelas compressões torácicas) por 5 ciclos (ou perto de 2 minutos, se uma via aérea avançada foi obtida), e depois checar o ritmo. Um dos pontos mais importantes do

suporte avançado de vida é minimizar o tempo sem compressões torácicas e fornecê-las eficientemente. Não é recomendado checar pulso ou ritmo após o choque; ao invés disso, começar imediatamente a ressuscitação cardiopulmonar.

A introdução de uma via aérea avançada pode requerer a interrupção das compressões torácicas por muitos segundos. A introdução de uma via aérea pode ser postergada por vários minutos durante uma tentativa de ressuscitação.

Uma vez inserida uma via aérea avançada (tubo traqueal, máscara laríngea ou Combitubo®), não devem existir pausas para a ventilação.

Caso haja mais de um socorrista, um deve fornecer 100 compressões por minuto de maneira contínua, enquanto o outro deve administrar de 8 a 10 ventilações por minuto, sem necessidade de sincronismo. Os socorristas devem trocar os papéis a cada 2 minutos, evitando-se a fadiga e a perda de qualidade das compressões. Estabelecer um acesso venoso é importante, mas não deve interferir nas compressões nem na desfibrilação.

Se a fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso persistir depois de realizados um ou dois choques, administrar um vasopressor (epinefrina a cada 3 a 5 minutos ou vasopressina na dose única de 40 UI por via intravenosa/intraóssea ao invés da primeira ou da segunda doses de epinefrina). Não interromper as compressões torácicas para fornecer a medicação. Os medicamentos devem ser administrados rapidamente, depois de se checar o ritmo, antes ou depois de fornecer o choque. É uma recomendação da nova diretriz o preparo dos medicamentos antes de o ritmo ser checado, para poder administrá-los rapidamente. Esse aspecto, porém, é menos importante que minimizar as interrupções das compressões torácicas.<sup>7</sup> Quando a fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso persiste depois de 2 ou 3 choques, deve-se considerar o uso de um antiarrítmico, como a amiodarona (classe IIb). A dose inicial da amiodarona é de 300 mg, e uma dose adicional de 150 mg pode ser administrada, sempre alternando com uma medicação vasoconstritora. A manutenção após retorno de ritmo com pulso é de 1 mg/min por 6 horas e de 0,5 mg/min por 18 horas. Em um estudo, a amiodarona mostrou-se superior à lidocaína em fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso refratária, em atendimento extra-hospitalar, quanto à sobrevivida na admissão hospitalar. No entanto, a mortalidade intra-hospitalar não foi diferente nos dois grupos.<sup>18</sup> Se a amiodarona não estiver disponível pode ser administrada lidocaína (classe indeterminada), na dose inicial de 1 mg/kg a 1,5 mg/kg; doses subsequentes de 0,5 mg/kg a 0,75 mg/kg podem ser administradas até uma dose total de 3 mg/kg. Magnésio (classe IIa para *torsade de pointes*) pode ser utilizado, principalmente no contexto de hipo-

magnesemia e *torsade de pointes* relacionada ao QT longo. A dose recomendada é de 1 g a 2 g, diluídos em 10 ml de solução de glicose a 5%, administrada em 5 minutos.

Checar ritmo após 2 minutos de ressuscitação cardiopulmonar; se estiver presente um ritmo não-chocável e organizado, deve-se palpar o pulso. A checagem do pulso deve ser breve. Se o pulso estiver presente, deve-se dar início aos cuidados pós-ressuscitação. O algoritmo da Figura 4 sintetiza o atendimento da parada cardiorrespiratória por fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso.

### Atividade elétrica sem pulso

Atividade elétrica sem pulso engloba um grupo de ritmos que, embora com nível de organização aparente, com exceção da taquicardia ventricular, não apresentam clinicamente um pulso palpável em qualquer artéria. Dessa forma, pode compreender ritmos bradicárdicos ou taquicárdicos, com complexo QRS estreito ou alargado, sinusal, supraventricular ou ventricular.<sup>19</sup> A sequência de atendimento do paciente com atividade elétrica sem pulso tem início do mesmo modo que outros algoritmos recomendados pelo International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) (Figura 5), com o ABCD primário compreendendo:

- A: avaliação de responsividade, solicitação de ajuda (serviço de emergência/desfibrilador) e abertura de vias aéreas;
- B: ventilações de resgate;
- C: checar pulso, iniciar compressões torácicas; e
- D: avaliar ritmo.

Verificada atividade elétrica sem pulso, não é recomendado choque. Inicia-se, então, o ABCD secundário, mantendo a ressuscitação cardiopulmonar por 5 ciclos. Nesse período, deve ser garantida via aérea definitiva. Após essa garantia, as massagens e as ventilações passam a ser feitas de maneira assíncrona, mantendo as compressões na velocidade de 100 por minuto e as ventilações, em torno de 8 a 10 por minuto.<sup>19</sup>

No item circulação do ABCD secundário, além da monitorização, garante-se acesso intravenoso ou intraósseo e inicia-se adrenalina 1 mg IV em *bolus*, seguida de 20 ml de solução salina em *flush*. Essa medicação pode ser administrada novamente a cada 3 a 5 minutos. Alternativamente, pode-se utilizar vasopressina 40 UI por via intravenosa ou intraóssea no lugar da primeira ou da segunda adrenalina. A atropina é recomendada no caso de uma atividade elétrica sem pulso lenta, com dose de 1 mg por via intravenosa ou intraóssea a cada 3 a 5 minutos e com dose máxima preconizada de 3 mg. Após a realização do ABC secundário, continua-se a ressuscitação cardiopulmonar com compressões torácicas e ventilações, utilizando-se os medicamentos indicados e atuando sobre possíveis causas reversíveis (6H e 6T).

É importante considerarmos as causas específicas de atividade elétrica sem pulso para que possamos atuar de maneira efetiva nesses pacientes. A Tabela 1 mostra as principais

causas de atividade elétrica sem pulso, fatores indicativos na história clínica e eletrocardiograma, além do tratamento recomendado.

**Tabela 1 - Fatores precipitantes de atividade elétrica sem pulso, características do eletrocardiograma e tratamento**

<b>Causa</b>	<b>Características sugestivas do eletrocardiograma e monitor</b>	<b>Indícios sugestivos na história e exame físico</b>	<b>Tratamento recomendado</b>
Hipovolemia	Complexos estreitos Frequência rápida	História, exame físico sugestivo	Infusão de volume
Hipóxia	Frequência lenta	Cianose, obstrução das vias aéreas	Oxigenação, ventilação
Acidose (íon hidrogênio)	Complexos QRS de baixa amplitude	História de diabetes, acidose preexistente responsiva a bicarbonato, insuficiência renal	Bicarbonato de sódio, hiperventilação
Hipercalemia	Complexos QRS alargados Ondas T elevadas e apiculadas Ondas P diminuídas	História de insuficiência renal, diabetes, diálise recente, fístulas dialíticas	Bicarbonato de sódio Cloro de cálcio Infusão glicose/insulina Resinas de troca catiônica Diálise (a longo prazo)
Hipocalemia	Ondas T achatadas Ondas U proeminentes Alargamento do complexo QRS Prolongamento do intervalo QT Taquicardia de complexo largo	Perda anormal de potássio, uso de diuréticos	Infusão rápida, porém controlada, de potássio Adicione magnésio se houver parada cardíaca
Hipotermia	Ondas J ou Osborne	História de exposição ao frio Temperatura central diminuída	Aquecimento central ativo (fluidos EV aquecidos, lavado peritoneal, reaquecimento extracorpóreo)
Toxicidade (intoxicação por fármacos ou drogas)	Efeitos diversos no ECG Intervalo QT predominantemente prolongado	Bradycardia, história de ingestão, exame neurológico	Teste para pesquisa de drogas, intubação, lavagem intestinal, uso de carvão ativado (medidas apropriadas para intoxicação de acordo com protocolos locais)
Tamponamento cardíaco	Complexo estreito Frequência rápida	História, não há pulso com RCP, distensão venosa	Pericardiocentese, drenagem pericárdica, correção cirúrgica de emergência
Tensão no tórax (pneumotórax hipertensivo)	Complexo estreito Frequência lenta (hipóxia)	História, não há pulso com a RCP, distensão das veias do pescoço, desvio traqueal, sons respiratórios assimétricos, dificuldade para ventilar o paciente	Descompressão por agulha, drenagem torácica
Trombose coronária (síndromes coronárias agudas)	ECG de 12 derivações anormal: Ondas Q Alterações no segmento ST Ondas T invertidas	História, ECG, enzimas	Agentes trombolíticos Angioplastia primária
Tromboembolismo pulmonar (embolia maciça)	Complexo estreito, frequência rápida	História, não se sente o pulso com a RCP, veias do pescoço dilatadas	Arteriografia pulmonar, embolectomia cirúrgica, trombolíticos

ECG = eletrocardiograma; RCP = ressuscitação cardiopulmonar.

## Assistolia

O manejo do paciente com assistolia (Figura 6) tem muitas semelhanças com o tratamento do paciente que apresenta atividade elétrica sem pulso, tanto que, nas últimas diretrizes de ressuscitação cardiopulmonar da American Heart Association, assistolia e atividade elétrica sem pulso encontram-se no mesmo algoritmo de tratamento.<sup>19</sup>

### Confirmação do ritmo de assistolia

O socorrista que atende uma assistolia, ou melhor, que está diante de um paciente sofrendo uma parada cardíaca cuja monitorização mostra uma possível assistolia, precisa se certificar de que aquilo que está vendo no monitor é realmente uma assistolia, em virtude de a abordagem ser muito diferente no caso de uma assistolia e de uma fibrilação ventricular fina. A assistolia representa o ritmo de pior prognóstico nos casos de parada cardiorrespiratória, e, em certas ocasiões, trata-se de um ritmo que se estabelece em virtude de uma evolução natural e já esperada, apresentada por pacientes com doenças terminais, quando as medidas de ressuscitação cardiopulmonar são extremamente discu-

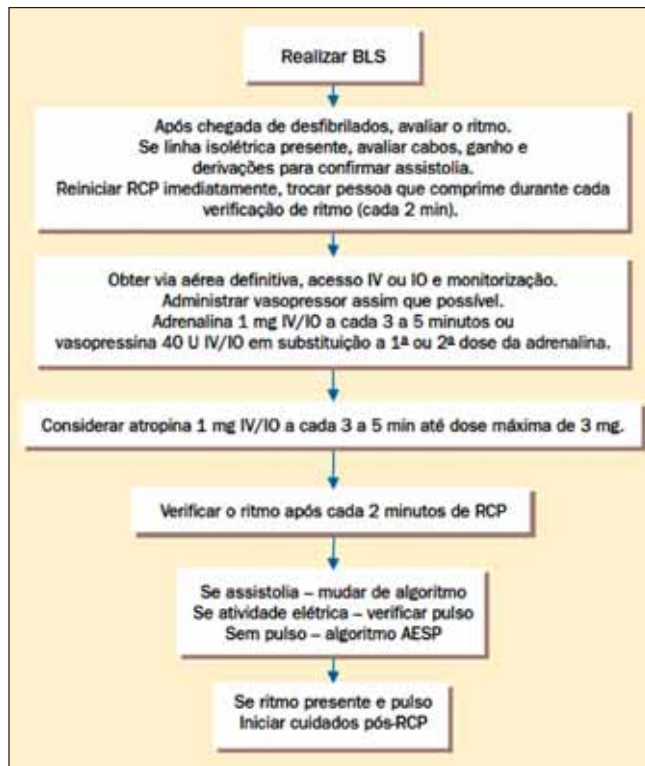
tíveis. Erros do socorrista podem levar ao diagnóstico de falsa assistolia e essa situação, segundo a literatura<sup>20</sup>, é muito mais frequente que a fibrilação ventricular mascarada como falsa assistolia<sup>21</sup>.

Os procedimentos para a confirmação da assistolia são:

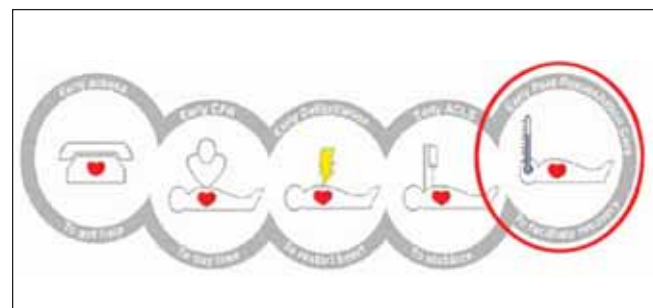
- verificar se o monitor e o desfibrilador estão ligados;
- verificar todas as conexões (dispositivo-cabos, cabos-paciente, dispositivos-pás autoadesivas, pás-paciente);
- verificar o ganho ou a sensibilidade selecionados no desfibrilador/monitor; se for baixo ou estiver desligado, todos os ritmos aparecerão como uma linha reta;
- verificar controle de seleção da derivação: se estiver em derivação, fazer uma rápida verificação do ritmo, mudando a derivação; se estiver em pás, fazer uma rotação de 90 graus para verificar se há vetor de fibrilação ventricular (pá superior do esterno direito para o esterno superior esquerdo; pá do ápex esquerdo para a borda inferior direita do esterno).

### Uso de marca-passo na assistolia

Estudos randomizados controlados não demonstraram benefício no uso de marca-passo para pacientes com assistolia. Atualmente, o uso de marca-passo não é mais recomendado para pacientes em parada cardíaca e cujo ritmo seja assistolia.<sup>22,23</sup> O término dos esforços deve ser considerado por meio da análise de diversos fatores (tempo de parada cardiorrespiratória até o primeiro atendimento, tempo de atendimento da parada cardiorrespiratória, prognóstico do paciente, idade da vítima, entre outros). Apesar disso, na assistolia, se não ocorreu reversão da parada cardiorrespiratória após realização das medidas terapêuticas cabíveis, o término dos esforços deve ser considerado, pois o ritmo de assistolia na parada cardiorrespiratória determina um péssimo prognóstico da vítima.



**Figura 6.** Tratamento da assistolia. AESP = atividade elétrica sem pulso; BLS = suporte básico de vida (*Basic Life Support*); IO = intraóssea; IV = intravenosa; RCP = ressuscitação cardiopulmonar.



**Figura 7.** Elos da corrente de sobrevivida: acesso precoce, ressuscitação cardiopulmonar, desfibrilação precoce, acesso rápido ao suporte avançado de vida em cardiologia, e cuidados pós-ressuscitação iniciados imediatamente após o retorno à circulação espontânea.

### Cuidados pós-ressuscitação: inserindo a nova corrente de sobrevida

A síndrome pós-parada cardíaca é uma combinação de processos fisiopatológicos que acontecem após o retorno da circulação espontânea e que incluem lesão cerebral pós-parada cardiorrespiratória, disfunção miocárdica pós-parada cardiorrespiratória e resposta sistêmica de isquemia reperfusão. Esse estado é frequentemente complicado por um quarto componente: o processo fisiopatológico que causou a parada cardiorrespiratória.<sup>23</sup>

A fisiopatologia, as manifestações clínicas e o tratamento da síndrome pós-parada cardíaca estão resumidos na Tabela

2 e hoje os cuidados pós-ressuscitação são reconhecidos como o último elo da corrente de sobrevida (Figura 7).

### TRATAMENTO DA SÍNDROME PÓS-PARADA CARDÍACA

#### Monitorização

Pacientes que apresentam retorno da circulação espontânea devem ser internados em Unidade de Terapia Intensiva e submetidos a intensa monitorização. A monitorização da síndrome pós-parada cardíaca deve ser dividida em três categorias:

– monitorização geral intensiva, que inclui monitorização eletrocardiográfica da pressão arterial através de cateter arte-

**Tabela 2 - Síndrome pós-parada cardíaca, fisiopatologia, manifestações clínicas e tratamento**

Síndrome	Fisiopatologia	Manifestações clínicas	Potenciais tratamentos
Injúria cerebral pós-PCR	- Lesão na autorregulação cerebrovascular - Edema cerebral - Neurodegeneração pós-isquemia	- Coma - Convulsões - Mioclonias - Disfunção cognitiva - Estado vegetativo persistente - Parkinsonismo secundário - Morte cerebral	- Hipotermia terapêutica - Otimização hemodinâmica precoce - Ventilação mecânica e proteção das vias aéreas - Controle das convulsões - Controle da oxigenação (manter SO <sub>2</sub> entre 94% e 96%) - Revascularização precoce nos casos de infarto agudo do miocárdio - Otimização hemodinâmica - Fluidos intravenosos - Inotrópicos - Balão de contrapulsão aórtica - Ventrículo artificial e circulação extracorpórea
Disfunção miocárdica pós-PCR	- Hipocinesia global (miocárdio atordado) - Síndrome coronária aguda	- Diminuição do débito cardíaco - Hipotensão - Arritmias - Choque refratário	- Otimização hemodinâmica - Fluidos intravenosos - Vasopressores - Hemofiltração - Controle da temperatura - Controle da glicemia - Antibióticos em caso de infecção
Resposta sistêmica de isquemia reperfusão	- Síndrome de resposta inflamatória sistêmica - Lesão na vasorregulação - Alterações na coagulação - Insuficiência adrenal - Diminuição da resistência às infecções - Diminuição da liberação tissular de oxigênio	- Isquemia/hipoxemia tissular - Hipotensão - Colapso cardiovascular - Febre - Hiperglicemia - Disfunção de múltiplos órgãos - Infecção	- Otimização hemodinâmica - Fluidos intravenosos - Vasopressores - Hemofiltração - Controle da temperatura - Controle da glicemia - Antibióticos em caso de infecção
Causa precipitante persistente	- Doenças cardiovasculares (síndrome coronária aguda, cardiomiopatias) - Doenças pulmonares (DPOC) - Tromboembolismo pulmonar - Intoxicações exógenas - Hipovolemia - Outras	- Manifestações clínicas dependentes da causa e da síndrome pós-parada cardíaca	- Tratar as causas e as condições da síndrome pós-parada cardíaca

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ECG = eletrocardiograma; PCR = parada cardiorrespiratória.

rial, saturação de oxigênio, pressão venosa central, saturação de oxigênio venosa central, débito urinário, temperatura, gasometria arterial, lactato, glicemia, exames laboratoriais e radiografia de tórax;

– monitorização hemodinâmica avançada, que inclui ecocardiograma e medidas do débito cardíaco (por meio de métodos invasivos ou não-invasivos); e

– monitorização cerebral, que inclui eletroencefalograma, detecção e tratamento das convulsões, tomografia computadorizada e ressonância magnética cerebral.<sup>23</sup>

### Otimização hemodinâmica precoce

Devem ser iniciados monitorização e tratamento precocemente por meio da otimização de pré-carga, pós-carga, e saturação de oxigênio. Deve-se manter a pressão venosa central entre 8 mmHg e 12 mmHg, pressão arterial média de 65 mmHg a 90 mmHg, hematócrito > 30%, saturação de oxigênio venosa central > 70%, hemoglobina > 8 g/dl, lactato < 2 mmol/l. Esses parâmetros são extrapolados de estudos realizados em pacientes com sepse e no pós-operatório.<sup>24-26</sup>

### Hipotermia terapêutica

A hipotermia terapêutica deve ser uma intervenção padrão após o retorno da circulação espontânea em pacientes comatosos com ritmo inicial de parada cardiorrespiratória de fibrilação ventricular em ambiente extra-hospitalar, demonstrando melhora da sobrevida e recuperação neurológica em pacientes.<sup>27,28</sup> Os pacientes devem ser mantidos entre 32°C e 34°C por 12 a 24 horas. O efeito da hipotermia em outros ritmos de parada cardiorrespiratória (assistolia e atividade elétrica sem pulso) não está bem esclarecido, em decorrência da baixa porcentagem de retorno da circulação espontânea nesses pacientes. Os estudos realizados têm incluído poucos pacientes e não demonstraram benefício da hipotermia terapêutica nesses ritmos de parada cardiorrespiratória.<sup>29-31</sup>

### Sedação e bloqueio neuromuscular

Se o paciente, após o retorno da circulação espontânea, não acordar nos primeiros 5 a 10 minutos, deve ser sedado e intubado e iniciada ventilação mecânica. A sedação reduz o consumo de oxigênio. Durante a hipotermia terapêutica, a sedação reduz a presença de tremores; se o paciente apresentar tremores ou calafrios durante a hipotermia, deve ser realizado bloqueio neuromuscular.<sup>24</sup>

### Controle e prevenção das convulsões

Convulsões e mioclônias acontecem em 5% a 15% dos pacientes que apresentam retorno da circulação espontânea e em 40% daqueles que permanecem comatosos.<sup>32</sup> Não exis-

tem estudos em humanos direcionados ao uso de terapia anticonvulsivante profilática em pacientes pós-parada cardiorrespiratória. Clonazepam é a droga mais efetiva para tratar as mioclônias. Valproato de sódio e levetiracetam também podem ser efetivas. Propofol também tem demonstrado utilidade no tratamento das mioclônias. Em conclusão, convulsões prolongadas podem causar lesões cerebrais e devem ser tratadas prontamente com benzodiazepínicos, fenitoína, valproato de sódio, propofol e barbitúricos. Clonazepam é a droga de eleição para as mioclônias.<sup>23</sup>

### Outras medidas

Controle adequado da glicemia considerando pacientes diabéticos e não-diabéticos<sup>33</sup> e tratamento da insuficiência adrenal, das infecções e da insuficiência renal têm demonstrado incrementos na sobrevida. Em todos os casos deve ser tratada a causa precipitante da parada cardiorrespiratória. Considerando-se que a doença arterial coronária é uma das causas mais frequentes em pacientes com parada cardiorrespiratória em ambiente extra-hospitalar, os pacientes devem ser submetidos a cineangiogramas quando apresentem supradesnível do segmento ST e mesmo aqueles pacientes sem mudanças significativas no eletrocardiograma mas com suspeita de síndrome coronária aguda.<sup>23</sup>

### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este artigo.

### REFERÊNCIAS

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics 2005 update. Dallas, Texas. American Heart Association; 2004.
2. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J.* 1997; 18:1231-48.
3. Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large US community. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1268-75.
4. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, Larkin GL, Nadkarni V, Mancini ME, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation.* 2003;58:297-308.

5. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, Carey SM, Kaye W, Mancini ME, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA*. 2006;295:50-7.
6. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 3: adult basic life support. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2000;102:I22-I59.
7. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiovascular Care (ECC). *Circulation*. 2005;112 issue 24 (Suppl I):IV-1-IV-203.
8. Cummins RO, Hazinski MF. Cardiopulmonary resuscitation techniques and instruction: when does evidence justify revision? *Ann Emerg Med*. 1999;34:780-4.
9. Shuster M, Nolan J, Barnes TA. Airway and ventilation management. *Cardiol Clin*. 2002;20:23-35.
10. Levy H, Griego L. A comparative study of oral endotracheal tube securing methods. *Chest*. 1993;104:1537-40.
11. Emerman CL, Pinchak AC, Hancock D, Hagen JF. Effect of injection site on circulation times during cardiac arrest. *Crit Care Med*. 1988;16:1138-41.
12. Banerjee S, Singhi SC, Singh S, Singh M. The intraosseous route is a suitable alternative to intravenous route for fluid resuscitation in severely dehydrated children. *Indian Pediatr*. 1994;31:1511-20.
13. Brickman KR, Krupp K, Rega P, Alexander J, Guinness M. Typing and screening of blood from intraosseous access. *Ann Emerg Med*. 1992;21:414-7.
14. Ummerhofer W, Frei FJ, Urwyler A, Drewe J. Are laboratory values in bone marrow aspirate predictable for venous blood in paediatric patients? *Resuscitation*. 1994;27:123-8.
15. Macnab A, Christenson J, Findlay J, Horwood B, Johnson D, Jones L, et al. A new system for sternal intraosseous infusion in adults. *Prehosp Emerg Care*. 2000;4:173-7.
16. Martens PR, Russell JK, Wolcke B, Paschen H, Kuisma M, Gliner BE, et al. Optimal response to cardiac arrest study: defibrillation wave forms effects. *Resuscitation*. 2001;49:233-43.
17. Yu T, Weil MH, Tang W, Sun S, Klouch K, Povoas H, et al. Adverse outcomes of interrupted precordial compression during automated defibrillation. *Circulation*. 2002;106:368-72.
18. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;346:884-90.
19. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2005;112(24 suppl I):IV-58-IV-66.
20. Hedges JR, Syverud SA, Dalsey WC, Feero S, Easter R, Shultz B. Pre-hospital trial of emergency transcutaneous cardiac pacing. *Circulation*. 1987;76:1337-43.
21. Cummins RO, Austin D Jr. The frequency of "occult" ventricular fibrillation masquerading as a flat line in prehospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med*. 1988;17:813-7.
22. Hedges JR, Syverud SA, Dalsey WC, Feero S, Easter R, Shultz B. Pre-hospital trial of emergency transcutaneous cardiac pacing. *Circulation*. 1987;76:1337-43.
23. Neumar RW, Nolan JP, Adrie CH, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*. 2008;118:2452-83.
24. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-77.
25. Pölonen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2000;90:1052-9.
26. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay: a randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care*. 2005;9:R687-R693.
27. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346:557-67.
28. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549-56.
29. Hachimi-Idrissi S, Come L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation*. 2001;51:275-81.
30. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, Maynard C, Carlborn D, Deern S, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac

- arrest patients with a rapid infusion of 4°C normal saline. *Circulation*. 2007;115:3064-70.
31. Hay AW, Swann DG, Bell K, Walsh TS, Cook B. Therapeutic hypothermia in comatose patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Anaesthesia*. 2008;63:15-9.
32. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, et al. PROPAC Study Group. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology*. 2006;66:62-8.
33. Beiser DG, Carr GE, Edelson DP, Peberdy MA, Hoek TL. Derangements in blood glucose following initial resuscitation from in-hospital cardiac arrest: a report from the national registry of cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009;80:611-2.



---

# SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA – DO PRÉ-HOSPITALAR À SALA DE EMERGÊNCIA

LUÍS AUGUSTO PALMA DALLAN<sup>1</sup>, ARI TIMERMAN<sup>2</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2010;20(2):251-72  
RSCESP (72594)-1860

O infarto agudo do miocárdio configura-se como uma das maiores causas de morte no Mundo Ocidental. Nas últimas décadas, o uso da terapia trombolítica modificou drasticamente o prognóstico dos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. Esse fato decorreu principalmente da redução significativa da mortalidade e da disfunção ventricular proporcionadas pela terapia trombolítica. A arritmia mais frequentemente relacionada à parada cardiorrespiratória nas primeiras horas do infarto é a fibrilação ventricular, e sua abordagem precoce e adequada é de extrema relevância, sendo até mesmo mais eficaz que a terapia trombolítica no salvamento de vidas. Cada vez mais tem sido salientada a importância da identificação rápida e eficiente de pacientes com isquemia miocárdica aguda nos serviços de emergência. O exame eletrocardiográfico deve ser realizado idealmente em menos de 10 minutos da apresentação à emergência e é o centro do processo decisório inicial em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio. É importante que seja feita a estratificação de risco inicial de acordo com a probabilidade de o doente desenvolver eventos e complicações cardíacas isquêmicas no futuro para que a estratégia de tratamento mais adequada possa ser instituída, objetivando uma terapêutica mais potente e precoce quando se identificam os riscos intermediário e alto, com a intenção de reduzir eventos adversos como (re)infarto ou morte. Atualmente, sugere-se a utilização das troponinas T e I e da creatina quinase fração MB (CK-MB) massa como marcadores de lesão miocárdica. A dosagem de CK-MB atividade deve ser substituída o mais precocemente possível. Nos grandes centros, o uso de fibrinolíticos combinados com outras drogas reduziu a mortalidade hospitalar para valores inferiores a 6,5%. Entretanto houve pouco avanço no conhecimento sobre a epidemiologia e o tratamento na fase pré-hospitalar.

**Descritores:** Síndrome coronariana aguda. Angina instável. Infarto agudo do miocárdio. Doença da artéria coronariana.

## ACUTE CORONARY SYNDROME – FROM PRE-HOSPITAL CARE TO THE EMERGENCY ROOM

Acute myocardial infarction is one of the major causes of death in the Western world. In recent decades, the use of thrombolytic therapy dramatically changed the prognosis of patients with ST segment elevation acute myocardial infarction. This occurred mainly due to a significant reduction of mortality and ventricular dysfunction provided by thrombolytic therapy. Ventricular fibrillation is the type of arrhythmia most frequently related to cardiopulmonary arrest in the early hours of infarction, and an early and appropriate approach is extremely important and even more effective than thrombolytic therapy in saving lives. The importance of a prompt and efficient identification of patients with acute myocardial ischemia has been increasingly highlighted. Electrocardiographic examination must be carried out within less than 10 minutes of presentation to the emergency room and is the core of the early decision-making process in patients with suspected acute myocardial infarction. Risk stratification should be done as soon as possible according to the probability of developing ischemic cardiac events and complications in the future so that the most appropriate treatment strategy is established, aiming at a more potent and early therapy when intermediate and high risk groups are identified, aiming at reducing adverse events such as (re)infarction or death. Currently, the use of troponins T and I and CK-MB mass is suggested as markers of myocardial injury. CK-MB activity measurement should be replaced as soon as possible. In large centers, the use of fibrinolytics combined with other drugs reduced hospital mortality rates to below 6.5%. However there has been little progress in understanding the epidemiology and treatment in the pre-hospital phase.

**Descriptors:** Acute coronary syndrome. Angina, unstable. Acute myocardial infarction. Coronary artery disease.

---

<sup>1</sup> Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) – São Paulo, SP.

<sup>2</sup> Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Luís Augusto Palma Dallan – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Cerqueira César – São Paulo, SP – CEP 05403-900

---

**A**ngina instável é a causa cardiovascular mais comum de internação hospitalar nos Estados Unidos, sendo também a responsável pela maioria das internações em unidades coronárias. A síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, que engloba a angina instável e o infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, é responsável por cerca de 1.433.000 internações anuais nos Estados Unidos e por cerca de 300.000 no Brasil.<sup>1-5</sup>

O infarto agudo do miocárdio é responsável por grande número de mortes no Brasil e no mundo, configurando-se como uma das maiores causas de morte no Mundo Ocidental.<sup>1-7</sup> Mesmo alguns pacientes que não morrem no momento do evento podem vir a falecer posteriormente, em decorrência de insuficiência cardíaca ou arritmias ventriculares malignas. Como será visto a seguir, uso dos trombolíticos combinados com outras drogas reduziu drasticamente a mortalidade hospitalar do infarto agudo do miocárdio.<sup>6</sup>

A terapia de reperfusão miocárdica tem por objetivo recanalizar a artéria coronária recém-ocluída, em tempo hábil para evitar ou reduzir tanto a extensão da área do infarto como o prejuízo à função ventricular, melhorando, dessa forma, o prognóstico do paciente. Portanto, quanto mais precoce for a reperfusão, menores serão o tamanho da necrose e o grau de disfunção ventricular e, com isso, menor será a mortalidade.<sup>6</sup>

O ácido acetilsalicílico deve ser dado a todos os pacientes que se apresentam ao serviço de emergência com diagnóstico de síndrome coronária aguda, desde que não haja contraindicação, pois, além da simplicidade de seu uso, tem grande disponibilidade pelo baixo custo e pelos poucos riscos e promove significativa redução da mortalidade.<sup>3-5,8-10</sup>

Dentre as novas e principais recomendações das mais recentes diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) destacam-se a ênfase na fibrinólise pré-hospitalar, a incorporação do antiplaquetário clopidogrel, a indicação rotineira de heparinas como adjuvante a qualquer fibrinolítico (incluindo a estreptoquinase), o emprego do betabloqueador oral (reservando a forma injetável apenas para alguns casos especiais), e o uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e dos bloqueadores dos receptores de angiotensina como alternativa.<sup>10</sup>

As classes de recomendação e os níveis de evidência se baseiam nas recomendações das diretrizes de 2007 e 2009 da SBC.<sup>1,10</sup>

## FASE PRÉ-HOSPITALAR

A letalidade do infarto agudo do miocárdio é de aproximadamente 30%, sendo a primeira hora a mais crítica, pois é o

momento no qual ocorrem cerca de metade dos óbitos, principalmente pela fibrilação ventricular desencadeada a partir da lesão e necrose da musculatura miocárdica. Assim, a maior parte das mortes por infarto agudo do miocárdio acontece fora do ambiente hospitalar, e geralmente não são assistidas pelos médicos.<sup>6,11</sup>

Apesar da significativa redução da mortalidade hospitalar do infarto do miocárdio nas últimas décadas, houve pouco avanço no conhecimento sobre a epidemiologia e o tratamento na fase pré-hospitalar, portanto é de grande interesse que sejam implantadas mudanças nesse contexto.

O período pré-hospitalar compreende o período do início dos sintomas, que, na maioria das vezes, corresponde a dor torácica aguda, até a chegada ao hospital. Esse período caracteriza-se por ser demorado e, na prática clínica, apenas aproximadamente 20% desses pacientes chegam ao setor de emergência com até duas horas após o início dos sintomas.<sup>10,12,13</sup>

O atraso é maior especialmente em doentes idosos, do sexo feminino, diabéticos, com insuficiência cardíaca, portadores de marca-passo e com baixa condição socioeconômica.<sup>10,14</sup> Os principais fatores relacionados ao maior atraso no atendimento do infarto do miocárdio são a não valorização dos sintomas de dor torácica pelo paciente, a atribuição dos sintomas a doenças preexistentes ou doenças comuns, o desconhecimento dos benefícios adquiridos com a maior precocidade do tratamento e a escassez do atendimento extra-hospitalar com recursos adequados.<sup>14</sup>

Portanto, as ações no local do atendimento devem ser realizadas no menor tempo possível e devem ser limitadas a manobras e procedimentos estritamente necessários para preservar a vida do doente. O atendimento rápido e eficaz sem manobras desnecessárias e o transporte rápido e seguro para o hospital de referência devem ser o principal objetivo das equipes de resgate em todos os atendimentos. Os protocolos de suporte básico e suporte avançado de vida não são abordados neste artigo.<sup>15</sup>

No resgate extra-hospitalar, o papel do médico regulador é fundamental, pois é o elo entre a equipe de resgate e o hospital. É através dele que devem ser comunicados eventuais problemas ou intercorrências nos atendimentos ou limitação técnica dos serviços de emergência referenciados. Além disso, ele tem o papel importante de informar a equipe hospitalar sobre o caso em questão, para que possam ser providenciados o ambiente e os materiais adequados (desfibriladores, fibrinolíticos, etc.) ao atendimento que será prestado.

Como a maior parte dos infartos ocorre sem a presença de profissionais de saúde, a medida mais importante e de maior impacto seria a difusão ampla e generalizada do conhecimento sobre atendimento básico da parada cardíaca (no formato

suporte básico de vida – *Basic Life Support*, BLS) por indivíduos leigos na população em geral.<sup>16</sup>

Idealmente, a abordagem do paciente com suspeita de síndrome coronária aguda em ambiente extra-hospitalar deve ser feita por um profissional de saúde, com realização de história clínica direcionada, investigando as características dos sintomas atuais (momento do início, tempo de duração, qualidade, intensidade, relação com esforço e repouso) e a presença de doença coronária previamente estabelecida.<sup>10</sup>

Apesar de pouco disponível para a maior parte da população, o eletrocardiograma executado no local de atendimento e interpretado por um médico habilitado (na ambulância ou por telemedicina) mostrou ser um método que reduz o tempo porta-agulha e o tempo porta-balão de forma significativa. Além disso, não há evidências disponíveis no cenário pré-hospitalar para uso de fármacos (aspirina, clopidogrel, etc.), a não ser que o atendimento seja realizado por equipe com médico, em ambulância equipada. Caso seja confirmada a hipótese de síndrome coronária aguda, o uso dos medicamentos segue as mesmas recomendações para o atendimento hospitalar do infarto agudo do miocárdio, como pode ser observado na Tabela 1.<sup>17</sup>

Por ser a arritmia mais frequentemente relacionada à parada cardiorrespiratória nas primeiras horas do infarto, a fibrilação ventricular deve ser abordada de forma rápida e adequada, com a aplicação dos fundamentos do curso “Suporte Avançado de Vida em Cardiologia”. O resultado das manobras para o tratamento da fibrilação ventricular é de tamanha relevância que chega a ser até mesmo mais eficaz que a terapia trombolítica no salvamento de vidas. Estima-se que desfibrilação, realizada de forma rápida, salve cerca de seis vezes mais vidas que o tratamento trombolítico, trazendo impacto potencial, em termos de benefício, ao se intervir na fase pré-hospitalar no infarto agudo do miocárdio.<sup>10</sup>

Para que os benefícios do tratamento da fibrilação ventricular na fase extra-hospitalar se tornem evidentes, é necessário não só o treinamento em massa das habilidades de ressuscitação e desfibrilação, mas também a implantação de desfibriladores externos automáticos em unidades de atendimento de resgate e em locais públicos de grande circulação de pessoas.

Nos casos de infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST, a terapêutica fibrinolítica na fase pré-hospitalar embasa-se no conceito de que quanto mais precoce for a reperfusão miocárdica menor será a extensão da área de necrose e menor será o prejuízo à função ventricular. Como resultado, ocorre a redução da mortalidade, tanto pré quanto intra-hospitalar, e das complicações imediatas e tardias do infarto (classe IIa, nível de evidência B).<sup>6,10,18,19</sup>

Na fibrinólise pré-hospitalar, é obrigatório que exista, além de um médico capacitado, uma unidade móvel de resgate estruturada com equipamentos de eletrocardiograma, de monitorização contínua e desfibrilador. Os medicamentos fibrinolíticos utilizados no cenário pré-hospitalar são os mesmos usados dentro do hospital, inclusive as doses, dando-se preferência àquelas de mais fácil administração endovenosa, como é o caso dos fibrinolíticos utilizados em bolo, como o tenecteplase (TNK-tPA), único disponível em nosso meio e utilizado em dose única. Quando disponível, a reteplase (rPA), administrada na forma de duplo-bolo, também poderá ser empregada.<sup>9,10</sup>

Uma meta-análise dos principais estudos randomizados entre trombólise pré e intra-hospitalar apresentou resultados significativamente favoráveis ao uso da primeira estratégia. Deve-se ressaltar que os estudos propiciavam condições logísticas favoráveis ao rápido transporte dos pacientes e disponibilidade ampla de recursos financeiros para a aplicação dos caros fibrinolíticos de aplicação em bolo e rápida hospitalização dos doentes incluídos.

Observou-se redução média do tempo para uso do fibrinolítico em uma hora, resultando em queda de 17% na mortalidade ou 21 vidas salvas por mil pacientes tratados. Da mesma forma, um recente estudo observacional controlado sueco, com mais de 5 mil pacientes, demonstrou redução do intervalo para o uso do fibrinolítico de 50 minutos e da mortalidade em um ano em 30% a favor do uso pré-hospitalar, com um número necessário para tratar (NNT) de 22 pacientes.<sup>10,20-22</sup>

Já o estudo *Comparison of Primary Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in the Acute Phase of Myocardial Infarction* (CAPTIM), apesar de seu baixo poder em demonstrar diferença entre as duas estratégias, não revelou desvantagem da fibrinólise pré-hospitalar sobre a angioplastia primária no desfecho composto de óbito, reinfarto e acidente vascular cerebral em 30 dias.<sup>23</sup>

De acordo com as evidências disponíveis, nas situações de atendimento pré-hospitalar, o retardo máximo aceitável para a realização da estratégia invasiva de angioplastia primária é de 90 minutos, considerando-se para esses casos o tempo “ambulância-balão” (tempo desde o início do atendimento pelo resgate móvel até a insuflação do balão e abertura da artéria coronária).<sup>9,10</sup>

Na impossibilidade de angioplastia ou expectativa de transporte/transferência (tempo “ambulância-balão”) maior que 90 minutos para hospital com angioplastia, a opção deve ser pelo uso de fibrinolítico, desde que não haja contraindicação e que o tempo “atendimento-agulha” (tempo desde o início do atendimento pelo resgate móvel até o início da infusão do fibrinolítico) seja de até 30 minutos (recomendação classe IIa, nível de evidência B).<sup>9,10</sup>

**Tabela 1 - Recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o procedimento de atendimento inicial do infarto agudo do miocárdio na fase pré-hospitalar, de acordo com classe e nível de evidência<sup>10</sup>**

Procedimento – Atendimento inicial	Classe	Nível de evidência
Oxigenoterapia:		
– Congestão pulmonar e/ou saturação de oxigênio abaixo de 90%	I	C
– Todos os pacientes nas primeiras 3-6 horas	IIa	C
– Todos os pacientes após 6 horas	IIb	C
Ácido acetilsalicílico	I	A
Clopidogrel em associação ao ácido acetilsalicílico:		
– Dose de ataque de 300 mg de clopidogrel, seguida de 75 mg/dia como dose de manutenção até 75 anos de idade	I	A
– Dose de 75 mg/dia de clopidogrel sem dose de ataque em pacientes com mais de 75 anos de idade	I	A
Antitrombínico:		
– Enoxaparina como adjuvante ao tratamento fibrinolítico	I	A
– Heparina não-fractionada	I	B
Analgesia com morfina	I	C
Anti-inflamatório não-esteróide ou inibidores da ciclo-oxigenase (COX2):		
– Se em uso crônico, descontinuar o uso de anti-inflamatório não-esteróide ou inibidores da ciclo-oxigenase (COX 2)	I	C
– Uso de anti-inflamatório não-esteróide ou inibidores da COX 2	III	C
Nitrato sublingual	I	C
Betabloqueador:		
– Betabloqueador oral nas primeiras 24 horas em pacientes de baixo risco de desenvolver choque cardiogênico	I	B
– Betabloqueador IV, apenas em pacientes com hipertensão ou taquiarritmia na ausência de disfunção ventricular esquerda sistólica	IIa	B
– Betabloqueador IV de rotina.	III	A
Antiarrítmico profilático	III	C
Realização de eletrocardiograma na ambulância	IIa	C

## FASE HOSPITALAR

### Avaliação inicial e características da dor

Ao chegar à sala de emergência, o paciente deverá ser avaliado pela história clínica, com caracterização de sua dor precordial, exame físico geral, eletrocardiograma, além da utilização de um escore de risco para estratificá-lo quanto a seu grau de risco (baixo, intermediário ou alto). Para tanto, são utilizados escores de risco preconizados pelo American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) em suas últimas diretrizes, como TIMI, GRACE e PURSUIT, ou escores nacionais, como os escores do Instituto Dante Pazzanese e o preconizado pela SBC.<sup>24</sup>

Esses escores, associados às variáveis citadas anteriormente, visam a determinar o local mais adequado para a abor-

dagem inicial do paciente (sala de emergência, unidade de dor torácica ou unidade coronária), reduzindo custos nos pacientes de baixo risco e objetivando uma terapêutica mais potente e precoce nos de riscos intermediário e alto, com a intenção de reduzir eventos adversos como (re)infarto ou morte.<sup>24</sup>

### Características da dor

É importante que se identifique da forma mais rápida possível pacientes que apresentem síndromes coronárias agudas nos hospitais, uma vez que as medidas que modificam a evolução dos doentes que se apresentam com isquemia miocárdica aguda são mais efetivas quanto mais precocemente forem aplicadas.

A obtenção de história detalhada das características da dor auxilia muito no diagnóstico, sendo de grande importân-

cia a presença de fatores de risco para doença arterial coronária, infarto prévio e doença aterosclerótica já documentada.

Aproximadamente 75% a 85% dos doentes com síndromes coronárias agudas apresentam dor torácica como sintoma predominante, embora essa apresentação clínica também possa ser atípica. As características da dor típica são: duração prolongada, ou seja, superior a 20 minutos; dor desencadeada por atividades físicas; forte intensidade, que se alivia ao repouso ou com uso de nitratos; associada a dispneia, náuseas e vômitos; irradiação para membro superior esquerdo, mandíbula e costas; em pacientes com angina prévia, dor semelhante ao último episódio, e a mudança do caráter da dor pode estar relacionada a instabilização da doença.<sup>10,22,25</sup>

### Exame físico

Já o exame físico é frequentemente pobre e inespecífico. Menos de 20% dos pacientes apresentam alterações significativas na avaliação inicial. Entretanto, a presença de estertores pulmonares, hipotensão arterial sistêmica e taquicardia sinusal colocam o paciente em maior risco de desenvolver eventos cardíacos nas 72 horas seguintes. O exame físico deve auxiliar no diagnóstico diferencial de dissecação da aorta e no de complicações pulmonares ou cardíacas, como pericardite e estenose aórtica.<sup>5,10,22</sup>

### Eletrocardiograma

O serviço de emergência deve ter como objetivo a realização do eletrocardiograma de 12 derivações idealmente em menos de 10 minutos da entrada no hospital, uma vez que é protagonista na decisão terapêutica inicial em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio (classe I, nível de evidência B).<sup>1</sup>

O eletrocardiograma, isoladamente ou em associação com variáveis clínicas ou marcadores de injúria cardíaca, oferece valiosa informação prognóstica complementar em pacientes com síndromes coronárias agudas, sendo muito útil na previsão de resultados adversos a curto ou a longo prazos.<sup>26</sup>

Quando presente o desvio do segmento ST (elevação transitória ou depressão do segmento ST), é um importante determinante do risco de morte ou de infarto do miocárdio. Há um aumento de eventos adversos diretamente relacionado à gravidade da depressão do segmento ST.<sup>27-29</sup>

A seriação de eletrocardiogramas é importante pelo fato de o traçado poder ser inespecífico inicialmente, e deve ser repetido a cada 10 minutos se o paciente permanecer sintomático, pois nesse caso a sensibilidade do método é aumentada.<sup>5,10,22</sup>

O reconhecimento de supradesnivelamento do segmento ST > 1 mm em duas ou mais derivações contíguas no plano frontal, o bloqueio de ramo esquerdo novo ou o supradesnive-

lamento do segmento ST > 2 mm em derivações precordiais sugerem alta probabilidade de infarto agudo do miocárdio. Em caso de supradesnivelamento do segmento ST em derivações da parede inferior (DII, DIII e AVF), recomenda-se a obtenção de derivações direitas (v3R, v4R) e dorsais (v7, v8).<sup>5,10,22</sup>

A possibilidade de surgimento de arritmias ventriculares súbitas e fatais no infarto agudo do miocárdio recomenda que todos os pacientes sejam monitorizados com eletrocardiograma contínuo na admissão hospitalar. A monitorização deve ser mantida durante o período de investigação diagnóstica e suspensa entre 12-24 horas após a estabilização clínica.<sup>1</sup>

### Diagnóstico

A definição clínica de infarto agudo do miocárdio passou por importantes modificações desde a recomendação da Organização Mundial da Saúde. Em 2007, uma revisão universal dessa definição foi sugerida, e conforme a redefinição de critérios para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, recente ou em evolução, pode-se estabelecer o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio se houver aumento característico e diminuição gradual da troponina ou aumento e diminuição mais rápidos para creatina quinase fração MB (CK-MB), com pelo menos um dos seguintes critérios: a) sintomas isquêmicos; b) alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia (elevação, depressão do segmento ST ou bloqueio completo de ramo esquerdo novo); c) desenvolvimento de ondas Q patológicas no eletrocardiograma; ou d) evidência, em exames de imagem, de perda de viabilidade miocárdica ou contratilidade segmentar anormal.<sup>1,30,31</sup>

### Marcadores bioquímicos de lesão miocárdica

O infarto agudo do miocárdio reflete a morte celular secundária à isquemia miocárdica e é acompanhada pela liberação de macromoléculas intracelulares e proteínas estruturais no interstício cardíaco. Os marcadores de lesão miocárdica em pacientes com infarto agudo do miocárdio são úteis para estimar a extensão do infarto, prognóstico, diagnóstico de reperfusão coronária à beira do leito, e para o diagnóstico de reinfarto.<sup>1</sup>

A creatina quinase (CK-total), embora seja um sensível indicador de lesão muscular, não é específica para o diagnóstico de lesão miocárdica. Com o desenvolvimento de novos marcadores mais sensíveis e específicos para o diagnóstico de lesão miocárdica, a utilização de CK-total é uma medida de exceção, reservada para o caso de indisponibilidade de marcadores mais modernos.<sup>32</sup>

A medida da CK-MB atividade eleva-se em 4-6 horas após o início dos sintomas, com pico em torno de 18 horas, e normaliza-se entre 48-72 horas. Possui sensibilidade diagnóstica

de 93% após 12 horas do início dos sintomas, porém é pouco sensível para o diagnóstico nas primeiras 6 horas de evolução. A dosagem de CK-MB massa aumentou a sensibilidade clínica e a especificidade analítica, sendo o melhor teste para dosagem de CK-MB disponível atualmente.<sup>33,34</sup>

A mioglobina é liberada rapidamente, começando a se elevar entre 1-2 horas após o início dos sintomas, com pico entre 6-9 horas e normalização entre 12-24 horas. Em decorrência de seu elevado valor preditivo negativo, que varia entre 83% e 98%, é considerada excelente para afastar o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, principalmente em pacientes que apresentam alterações eletrocardiográficas que dificultam o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio.<sup>35</sup>

As troponinas são proteínas presentes nos filamentos finos dos músculos estriados, formando um complexo com três polipeptídeos: a troponina C (TnC), a troponina I (cTnI) e a troponina T (cTnT). Elevam-se entre 4-8 horas após o início dos sintomas, com pico entre 36-72 horas e normalização entre 5-14 dias. Apresentam a mesma sensibilidade diagnóstica que a CK-MB entre 12-48 horas de evolução, mas em portadores de doenças que diminuem a especificidade da CK-MB elas são indispensáveis.<sup>1,36,37</sup>

Em pacientes admitidos com dor precordial prolongada e apresentando supradesnivelamento do segmento ST ao eletrocardiograma, deve-se iniciar rapidamente uma estratégia de reperfusão sem aguardar os resultados dos marcadores cardíacos, pois eles começam a se elevar na circulação sanguínea após o tempo ideal de reperfusão arterial coronária e não são essenciais para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio.<sup>1</sup>

Atualmente, sugere-se a utilização das troponinas T e I e da CK-MB massa como marcadores de lesão miocárdica. A dosagem de CK-MB atividade deve ser substituída o mais precocemente possível. Nova elevação da CK-MB massa (20% acima do resultado prévio) antes da normalização de seus valores (72 horas) ou nova elevação acima do valor de referência, mesmo após sua normalização prévia, associada a quadro clínico sugestivo, permite o diagnóstico de reinfarto.<sup>1,38</sup>

### **Estratificação de risco**

Por causa da grande variedade de manifestações clínicas das síndromes coronárias agudas, a estratificação inicial do doente com suspeita de infarto do miocárdio em alto, médio ou baixo risco, de acordo com a probabilidade de ocorrência de eventos cardíacos adversos, é importante para que aqueles com escores mais elevados possam ser identificados. O objetivo principal é a instituição de uma terapêutica mais potente e precoce quando se identificam os riscos intermediário e alto, com a intenção de reduzir eventos adversos como

(re)infarto ou morte e uma adequação de custos em função de maior eficácia terapêutica.<sup>1,24</sup>

Os escores mais utilizados e que têm demonstrado impacto na tomada de decisão clínica são escores de risco preconizados pelo ACC/AHA em suas últimas diretrizes (como TIMI, GRACE, PURSUIT e Braunwald), e o escore preconizado pela SBC.<sup>10,39-41</sup>

## **SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA SEM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST**

Nos últimos anos, foram desenvolvidos e validados escores de estratificação de risco provenientes de análises multivariadas, como o escore do Instituto Dante Pazzanese, para pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST.<sup>26,42</sup>

O escore de TIMI para estratificação de risco em síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (infarto sem supradesnivelamento do segmento ST ou angina instável) pode ser observado na Tabela 2 e na Figura 1.

### **Exames subsidiários nas síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento do segmento ST**

#### *Ergometria*

A realização de teste ergométrico é seguro e eficaz na estratificação de risco de pacientes com dor torácica que não tenham sofrido complicações clínicas. Se realizado em pacientes de baixo risco precocemente, entre 6 e 12 horas, auxilia no prognóstico e na conduta terapêutica subsequente (recomendação classe I, nível de evidência B). Trata-se de procedimento seguro, devendo-se utilizar protocolos individualizados e adequados às condições clínicas e biomecânicas do paciente.<sup>1</sup>

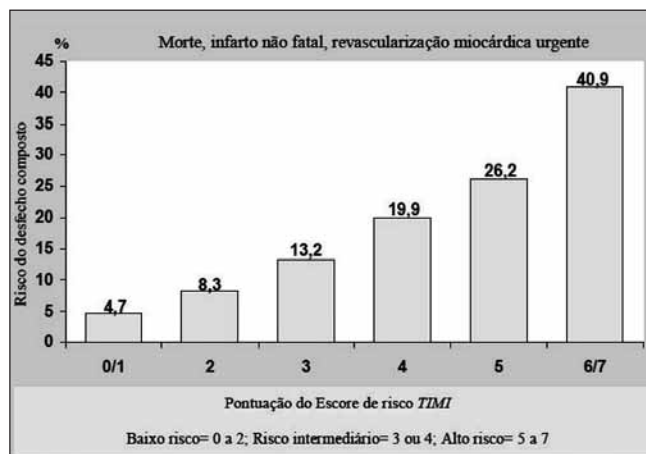
Observa-se acurácia diagnóstica muito boa para excluir os pacientes que possam ter apresentado quadro de angina instável, estabilizada, com redução do tempo de hospitalização. A maioria dos pacientes com diagnóstico pré-teste de angina instável, estabilizada durante a permanência na unidade de dor torácica, apresenta teste ergométrico positivo, ou seja, com resposta isquêmica clínica (dor com esforço) ou eletrocardiográfica (alterações da repolarização ventricular).<sup>44</sup>

O teste ergométrico negativo tem elevado valor preditivo negativo (95%) para doença arterial coronária, facilitando alta hospitalar mais precoce e segura. Portanto, nos casos de pacientes de baixo risco, nas primeiras 12 horas de estratificação, pode ser dada alta para aqueles que se encontram sem dor, clinicamente estáveis, eletrocardiograma normal ou sem alterações agudas, marcadores bioquímicos não elevados e/ou teste provocativo de isquemia negativo.<sup>44</sup>

**Tabela 2 - Escore de risco TIMI para estratificação de risco em síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST<sup>42,43</sup>**

História	Pontuação
Idade > 65 anos	1
Três ou mais fatores de risco (história familiar positiva, hipertensão, dislipidemia, diabetes melito, tabagismo)	1
Lesão coronária conhecida (> 50%)	1
Uso de ácido acetilsalicílico nos últimos 7 dias	1
Apresentação:	
– Dor anginosa de forte intensidade nas últimas 24 horas	1
– Alteração das enzimas cardíacas	1
– Desvio do segmento ST > 0,5 mm	1

Escore de risco = total de pontos (0-7).



**Figura 1.** Escore de risco TIMI para síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST.<sup>42,43</sup>

#### Exame ecocardiográfico

O ecocardiograma transtorácico, de baixo custo e fácil execução à beira do leito, é exame de eleição em pacientes internados com risco intermediário ou alto, de acordo com a estratégia não-invasiva, para avaliação da função ventricular global e da contratilidade regional, derivando elementos prognósticos muito relevantes e precoces (recomendação classe I, nível de evidência B).<sup>1,45</sup>

Necessita ser substituído ou complementado pelo exame transesofágico em circunstâncias especiais, por exemplo quando há impossibilidade técnica de avaliação pelo transtorácico (recomendação classe IIa, nível de evidência B) O teste provocativo de isquemia por imagem (ecocardiografia ou cintigrafia miocárdica) também pode se apre-

sentar como alternativa à ergometria (recomendação classe IIa, nível de evidência A).<sup>1,46</sup>

Também é de grande valia para afastar outros diagnósticos que possam estar mimetizando o quadro de infarto agudo do miocárdio, como dissecção aguda de aorta, ou na suspeita de complicações mecânicas relacionadas ao infarto, como ruptura aguda da parede livre do ventrículo esquerdo, comunicação interventricular e insuficiência mitral aguda.<sup>46-48</sup>

#### Medicina nuclear

Existem dados de literatura que sugerem a necessidade de avaliação alternativa ou adicional pela cardiologia nuclear (cintigrafia miocárdica de perfusão) nos pacientes atendidos em setor de emergência, com dor torácica aguda e eletrocardiograma normal ou não-diagnóstico. Entretanto, a busca por isquemia miocárdica ou alteração de perfusão rotineiramente, por métodos de imagem radioisotópicos, em pacientes com dor típica, atípica ou indeterminada, com ou sem história prévia de doença coronária, atendidos em unidades de emergência, não é atualmente justificada sob os aspectos clínicos e de custo-benefício.<sup>49</sup>

Estudos prospectivos em larga escala são necessários, objetivando determinar as contribuições únicas alcançadas pela cardiologia nuclear no contexto de avaliação da dor torácica ou síndromes coronárias agudas no setor de emergência.<sup>1,49</sup>

As recomendações existentes são: cintigrafia miocárdica de perfusão em estresse e repouso é uma alternativa nos pacientes com impossibilidade para realização do teste ergométrico (classe I, nível de evidência C), e pacientes em vigência de dor torácica podem ser avaliados pela cintigrafia miocárdica de perfusão em repouso para determinar a origem isquêmica ou não da dor (classe IIa, nível de evidência A).<sup>1</sup>

### Angiotomografia e ressonância magnética na avaliação da dor torácica

A angiotomografia consiste em um método robusto e clinicamente cada vez mais disponível para avaliação de doença arterial coronária, o que possibilitou sua aplicação em pacientes com dor torácica aguda nos serviços de emergência. O uso da angiotomografia em situações de dor torácica aguda ainda tem experiência limitada, mas recentes estudos demonstraram alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de doença arterial coronária nessas situações.<sup>44,50</sup>

Com protocolos específicos, o método é capaz de avaliar três entidades: o tromboembolismo pulmonar, a dissecação de aorta e a síndrome coronária aguda. Apresenta, portanto, grande potencial na unidade de dor torácica, uma vez que possibilita a redução do tempo para o diagnóstico, além de diminuir a necessidade de realização de outros testes diagnósticos muitas vezes dispendiosos.<sup>44,50</sup>

Novos estudos vêm sendo conduzidos no intuito de incorporar a angiotomografia a protocolos de dor torácica nas salas de emergência com resultados satisfatórios, e estudos prospectivos em larga escala são necessários, objetivando otimizar a avaliação da dor torácica ou síndromes coronárias agudas no setor de emergência.<sup>50,51</sup>

A ressonância magnética cardiovascular representa uma alternativa na abordagem dos possíveis diagnósticos diferenciais da dor torácica aguda e da síndrome coronária aguda, sobretudo na ausência de lesões coronárias obstrutivas e no diagnóstico diferencial com miocardite e cardiopatia de Takotsubo.<sup>50,52</sup>

### SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST

Os pacientes com síndrome coronária aguda com supradesnivelamento do segmento ST são classificados como de alto risco para eventos. No escore de TIMI com supra-ST, tem maior validade em pacientes submetidos a terapia de reperfusão. Naqueles com escore inferior a dois, a mortalidade hospitalar é inferior a 2%; escore 5, o risco é intermediário, com mortalidade de 10%; escores acima de 8 estão associados a mortalidade maior que 20%. Na Tabela 3 está apresentado o escore de risco TIMI para síndrome coronária aguda com supradesnivelamento do segmento ST.<sup>39-41</sup>

#### Tratamento

Todos os pacientes com suspeita de síndromes coronárias agudas devem ser encaminhados rapidamente para uma sala de emergência, que deve ser bem equipada para possibilitar o estabelecimento de medidas rápidas para a terapia medicamen-

**Tabela 3 - Escore de risco TIMI para estratificação de risco em síndrome coronária aguda com supradesnivelamento do segmento ST<sup>10,39-41</sup>**

Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST	Pontos
Idade:	
– > 75 anos	3
– 65-74 anos	2
História de diabetes, hipertensão ou angina	1
Exame físico:	
– Pressão arterial sistólica < 100 mmHg	3
– Frequência cardíaca > 100 bpm/min	2
– Classe Killip II-IV	2
– Peso < 67 kg	1
Supradesnivelamento do segmento ST anterior ou bloqueio completo de ramo esquerdo	1
Tempo para terapia de reperfusão > 4 horas	1
Total	14

Risco: 1 a 2 pontos = risco baixo (mortalidade hospitalar < 2%); 3 a 5 pontos = risco intermediário (mortalidade hospitalar < 10%); 6 a 14 pontos = risco alto (mortalidade hospitalar > 20%).

tosa e o tratamento imediato das principais complicações, como a presença de um desfibrilador preparado para emergências. O paciente deve ser monitorizado e um acesso venoso adequado deve ser estabelecido para a administração de medicações endovenosas, e deverá receber tratamento medicamentoso geral inicial enquanto se providencia a realização do eletrocardiograma e dos demais procedimentos de diagnóstico e estratificação de risco.

Idealmente os hospitais devem estruturar Unidade de Dor Torácica e Unidade Coronária de Terapia Intensiva (UCO), e devem ter protocolos claros e acessíveis para o tratamento de síndromes coronárias agudas, com toda a equipe multiprofissional treinada em suporte avançado de vida em cardiologia (*Advanced Cardiac Life Support, ACLS*) para que o atendimento seja otimizado e com menos demora nos procedimentos de emergência a serem adotados.

#### Administração de oxigênio

(3 l/min a 100%, por meio de cateter nasal)

É indicada sua administração rotineira em todos os pacientes com infarto agudo do miocárdio, não-complicado, nas primeiras 3-6 horas, ou por mais tempo, de acordo com indicações



específicas, como saturação de oxigênio abaixo de 90%, verificada pela oximetria de pulso, e presença de congestão pulmonar.

Não há evidências de benefícios, no infarto agudo do miocárdio não-complicado, passadas as primeiras horas de uso. Quando utilizada de forma desnecessária, a administração de oxigênio por tempo prolongado pode causar vasoconstrição sistêmica e aumento da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial, reduzindo o débito cardíaco, sendo, portanto, prejudicial (classe I; nível de evidência B).<sup>1,10</sup>

#### *Tratamento da dor e da ansiedade*

O controle da dor muitas vezes é menosprezado por não ter grande impacto sobre o prognóstico dos pacientes. Entretanto, ele diminui o consumo de oxigênio pelo miocárdio isquêmico, provocado pela ativação do sistema nervoso simpático, e constitui ponto essencial da terapêutica precoce do infarto.

A analgesia deve ser feita de preferência com sulfato de morfina endovenosa – exceto para pacientes alérgicos a esse fármaco – na dose inicial de 2-8 mg (geralmente suficiente para aliviar a dor e a ansiedade). Com a monitorização da pressão arterial, essas doses podem ser repetidas em intervalos de 5-15 minutos. Em caso de não disponibilidade ou hipersensibilidade ao fármaco, o sulfato de morfina pode ser substituído pelo sulfato de meperidina, em doses fracionadas de 20-50 mg.

Os anti-inflamatórios não-esteroides não devem ser utilizados na vigência de infarto agudo do miocárdio. Se o paciente que apresentar esse diagnóstico fizer uso crônico de anti-inflamatório não-esteróide, o medicamento deve ser suspenso. O alívio da dor por medicações analgésicas não pode ser protegido sob a alegação de que isso poderia obscurecer a eficácia das terapêuticas de reperfusão e/ou anti-isquêmicas.<sup>1,10,24</sup>

#### *Nitratos*

Os nitratos agem na redução das pré e pós-cargas por seu efeito dilatador venoso e arterial. A redução da pré-carga diminui o retorno venoso e a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, aliviando o estresse de parede, com menor consumo de oxigênio pelo miocárdio. Pela diminuição das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo na diástole, observa-se aumento do fluxo coronário. A redução da pós-carga, com diminuição da resistência periférica e da pressão arterial, alivia também a sobrecarga ventricular.

Entretanto, estudos não demonstram o impacto dos nitratos na mortalidade dos pacientes com síndrome coronária aguda. Utiliza-se a dose de 5 mg a cada 5 minutos, via sublingual, no total de 3 doses, podendo, em seguida, passar à via endovenosa (nível de evidência C). O emprego de nitratos é contraindicado com o uso de inibidores de fosfodiesterase, como o sildenafil, nas últimas 24 a 48 horas, podendo levar a efeitos deletérios graves.<sup>1,10,24</sup>

#### *Morfina*

O sulfato de morfina é uma medicação de segunda escolha, embora seja amplamente usado para analgesia e sedação nesses pacientes. Apresenta como efeitos indesejáveis depressão respiratória, vômitos e hipotensão arterial. Sua dose varia de 2 mg a 5 mg por via endovenosa, quando a dor não for aliviada pelos nitratos ou quando houver recorrência da dor, podendo ser repetida a cada 5 a 15 minutos.<sup>1,10,24</sup>

#### *Ácido acetilsalicílico*

Único anti-inflamatório não-esteróide indicado rotineiramente para todos os pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio, eventualmente como automedicação, exceto nos casos de contraindicação (alergia ou intolerância ao medicamento, sangramento ativo, hemofilia, úlcera péptica ativa). Pacientes com maior risco de doença coronária devem ser instruídos por seus médicos assistentes a tomar ácido acetilsalicílico não tamponado em situações emergenciais.

É o antiplaquetário de eleição a ser utilizado no infarto agudo do miocárdio, tendo sido demonstrado, pelo *Second International Study of Infarct Survival* (ISIS-2), que reduz a mortalidade em 20%, isoladamente, quase tanto quanto a estreptoquinase. Além disso, tem ação sinérgica com o próprio fibrinolítico, levando a associação de ambos os medicamentos a um decréscimo de 42% na mortalidade. A dose recomendada é de 160-325 mg/dia, a ser utilizada de forma mastigável quando da chegada do paciente ao hospital ou ao ser atendido por emergência móvel, ainda antes da realização do eletrocardiograma.<sup>10,53,54</sup>

#### *Clopidogrel*

É um antagonista da ativação plaquetária mediada pelo difosfato de adenosina, importante via para agregação plaquetária. O benefício é maior quanto mais precocemente foi administrado o medicamento e quando uma dose de ataque foi utilizada (300 mg), e uma dose de ataque maior (600 mg) vem sendo citada como provavelmente mais eficaz em reduzir desfechos, especialmente em pacientes submetidos à estratégia invasiva. A manutenção recomendada é de 75 mg/dia.<sup>1,10</sup>

Nos pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST com indicação de terapia invasiva, o tratamento antiplaquetário deve ser duplo, com adição de clopidogrel ou inibidor da glicoproteína IIb/IIIa antes do estudo hemodinâmico (nível de evidência A). Nos pacientes selecionados para estratégia conservadora, o clopidogrel deve ser associado ao ácido acetilsalicílico e mantido por, pelo menos, um mês (nível de evidência A) e idealmente por um ano (nível de evidência B).<sup>1,24</sup>

Já as evidências para o uso do clopidogrel no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

se referem a seu uso combinado ao ácido acetilsalicílico em pacientes que receberam terapia trombolítica inicial, demonstrando seu benefício em reduzir eventos cardiovasculares maiores.<sup>10</sup>

No *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events* (CAPRIE), o clopidogrel foi superior ao ácido acetilsalicílico, demonstrando-se diminuição do risco relativo de eventos maiores de 8,7% ( $p = 0,043$ ) ao final de quase dois anos de seguimento. Já o estudo *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE) demonstrou diminuição de 20% na incidência dos eventos (óbito cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico) a favor do grupo clopidogrel associado ao ácido acetilsalicílico comparativamente ao grupo ácido acetilsalicílico associado a placebo, porém às custas de aumento da incidência de sangramento.<sup>55-57</sup>

#### *Antagonistas dos receptores de glicoproteína IIb/IIIa*

Os antagonistas desses receptores impedem a ligação do fibrinogênio aos receptores ativados, bloqueando o processo de agregação plaquetária e a formação do trombo plaquetário. Esses fármacos têm sido utilizados em situações clínicas com grande potencial de ativação plaquetária, como intervenções coronárias percutâneas complexas ou não, síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST e infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, em associação aos fibrinolíticos ou à angioplastia primária. Deve-se ressaltar que o emprego desse grupo de fármacos não exclui o uso concomitante e necessário de ácido acetilsalicílico e heparina, e, nos casos mais graves e com o propósito de intervenção coronária percutânea, de clopidogrel.<sup>1,24</sup>

A ação benéfica desses fármacos foi bem demonstrada em inúmeros estudos de prevenção de complicações em intervenções coronárias percutâneas complexas, muitos incluindo substancial número de pacientes com angina instável (PRISM, PRISM PLUS, PURSUIT, TACTICS-TIMI 18, GUSTO IV, CAPTURE).<sup>58-64</sup>

Os agentes de uso intravenoso liberados para uso clínico são abciximab, tirofiban e eptifibatide, estando apenas os dois primeiros disponíveis comercialmente no Brasil. Embora pertencendo a uma mesma categoria, esses agentes possuem propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas muito diferentes entre si.

O abciximab é um anticorpo monoclonal que atua como bloqueador não-competitivo e irreversível dos receptores de glicoproteína IIb/IIIa. A dose recomendada é de 0,25 mg/kg em bolo, seguida da administração de 0,125 mg/kg/min (máximo de 10 mg/min) por 12 a 24 horas.

O tirofiban é um derivado sintético que age competitivamente no receptor celular IIb/IIIa, impedindo sua ligação ao fibrinogênio. A dose recomendada é de 0,4 mg/kg/min por 30 minutos, seguida da dose de manutenção de 0,1 mg/kg/min por 48 a 96 horas. No caso de se iniciar a utilização do medicamento na sala de hemodinâmica, deve-se começar com a dose de 10 mg/kg administrada em bolo em 3 minutos, seguida de 0,15 mg/kg/min durante 48 a 96 horas.<sup>1,24</sup>

O eptifibatide é derivado do veneno de víboras e atua como antagonista competitivo e reversível do receptor de glicoproteína IIb/IIIa. A dose empregada no estudo mais recente (ESPRIT) é de dois bolos de 180 mg/kg, separados por um intervalo de 10 minutos, e a administração de 2 mg/kg/min a partir do término do primeiro bolo durante 18 a 24 horas.<sup>62</sup>

Nos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, sobretudo na intervenção coronária percutânea primária, o uso do abciximab administrado imediatamente antes do procedimento de implante de stent reduz o desfecho composto (óbito, infarto do miocárdio ou necessidade de revascularização), benefício que se sustenta por 6 meses. Além disso, existe correlação do fluxo TIMI 3 com a evolução clínica favorável nos pacientes submetidos a essa estratégia, ou seja, com o uso de abciximab antes da realização do stent primário. Por outro lado, alguns estudos revelaram não haver vantagens no emprego de abciximab nos pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea primária, especificamente com implante de stent.<sup>10,65,66</sup>

Com dados controversos e estudos com pouco poder, foi realizada uma meta-análise que envolveu um total de 3.919 pacientes tratados com intervenção coronária percutânea primária, demonstrando que abciximab reduz a mortalidade em 30 dias e em 6-12 meses após o infarto. Mesmo com limitações importantes, tal meta-análise representa a melhor evidência para o uso desse medicamento no cenário do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, associado à heparina não-fracionada e ao ácido acetilsalicílico.<sup>10,67</sup>

#### *Betabloqueadores*

Na ausência de contraindicações, essa classe de medicamentos deve ser iniciada imediatamente, de preferência por via oral, após a admissão do paciente (recomendação classe I, nível de evidência B).<sup>1,10</sup>

Existem contraindicações relativas ao uso desses agentes, como insuficiência cardíaca moderada, quando devem ser utilizados com cautela (classe IIb), evidência de baixo débito cardíaco e aumento do risco de choque cardiogênico (idade acima de 70 anos, pressão arterial sistólica abaixo de 120 mmHg, taquicardia sinusal com frequência cardíaca aci-

ma de 110 bpm e abaixo de 60 bpm, além do tempo prolongado do início dos sintomas isquêmicos), sempre sob rigorosa monitorização clínica.<sup>24</sup>

A evidência de efeitos benéficos baseia-se em seu mecanismo de ação, em estudos clínicos controlados de pequeno porte e na extrapolação de resultados de estudos em angina estável e infarto agudo do miocárdio com elevação do supradesnivelamento do segmento ST, em que a administração precoce de betabloqueadores no infarto agudo do miocárdio reduziu a área de infarto e a incidência de eventos arritmicos. Diminuem a frequência cardíaca, a pressão arterial e a contratilidade miocárdica, provocando redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio, e inibem competitivamente os efeitos das catecolaminas circulantes.<sup>57</sup>

A efetividade do uso do betabloqueador na fase aguda do infarto do miocárdio passou a ser reavaliada pelos resultados de estudos que não confirmaram todo o benefício descrito previamente. O *Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT)* sugeriu que a utilização rotineira de betabloqueador endovenoso seguido do oral poderia aumentar a incidência de choque cardiogênico, sobretudo quando utilizado nas primeiras 24 a 48 horas de evolução e nos quadros de disfunção ventricular esquerda, e atualmente seu uso é mais restrito por provocar hipotensão mais prolongada e maior número de casos de bradicardia e choque cardiogênico, sem redução da mortalidade.<sup>68</sup>

A administração oral com metoprolol é de 50 mg a cada 6 horas no primeiro dia e de 200 mg a partir do segundo dia. No caso de se usar a via endovenosa, a dose de metoprolol é de 5 mg IV a cada 5 minutos por até três doses nos pacientes hipertensos, sem os fatores de risco descritos e sem contra-indicações usuais aos betabloqueadores. Caso sejam usados outros betabloqueadores, devem ser utilizadas doses equivalentes.<sup>10,24</sup>

#### *Antagonistas dos canais de cálcio*

Os antagonistas dos canais de cálcio agem bloqueando os canais de cálcio tipo L, promovendo ação anti-isquêmica por diminuírem o fluxo de cálcio através da membrana celular, reduzindo a contratilidade tanto miocárdica como vascular, a velocidade de condução atrioventricular e a atividade do nó sinusal.

Os efeitos benéficos nas síndromes coronárias agudas devem-se a uma combinação de suas ações, diminuindo o consumo de oxigênio pelo coração, a pós-carga, a contratilidade e a frequência cardíaca, ao lado de uma melhoria da oferta de oxigênio, pelo aumento do fluxo coronário provocado pela dilatação das artérias coronárias. A vasodilatação coronária originada é semelhante e independe do agente usado.<sup>69</sup>

Para controlar os sintomas esses medicamentos são tão eficientes quanto os betabloqueadores, porém não reduzem

a incidência de angina refratária, infarto agudo do miocárdio ou óbito. Em caso de infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, existem evidências de que o diltiazem e o verapamil possam ter efeito protetor.<sup>70</sup>

Em razão dessas características, não é recomendado o emprego rotineiro de antagonistas dos canais de cálcio, sendo contraindicado, em particular, em pacientes com disfunção ventricular esquerda e o uso isolado da nifedipina de ação rápida. Os demais têm seu uso reservado para situações especiais. O emprego de antagonistas de cálcio de longa ação (diltiazem e verapamil) é razoável em pacientes com isquemia refratária após o uso de betabloqueadores e nitratos (classe IIa, nível de evidência C) ou quando houver contra-indicação aos betabloqueadores (classe I). A dose padrão da nifedipina, de preferência de ação prolongada, é de 10 mg a 20 mg três vezes por dia; do verapamil, a dose padrão é de 80 mg a 120 mg três vezes por dia; e do diltiazem, de 60 mg três a quatro vezes por dia.<sup>1,24</sup>

#### *Inibidores do sistema renina-angiotensina*

Não existem evidências de benefícios quando do emprego precoce desses fármacos, exceção feita aos pacientes com disfunção ventricular e congestão pulmonar (classe I, nível de evidência A), mas alguns estudos sugerem que podem ser úteis na fase crônica após o episódio agudo, pois apresentam efeitos anti-isquêmicos, com redução de infarto agudo do miocárdio e da necessidade de revascularização miocárdica. Embora não sejam empregados rotineiramente na angina instável, têm sua indicação reconhecida no controle da hipertensão arterial sistêmica e da disfunção ventricular esquerda.<sup>71</sup>

#### *Estatinas*

As diretrizes americanas estabelecem, como classe I de recomendação, iniciar a terapia com estatinas cerca de 24 a 96 horas após a internação para quem tem colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) maior que 100 mg/dl (nível de evidência A). Futuras reduções dos níveis para menos de 70 mg/dl são consideradas razoáveis (classe IIa, nível de evidência A).<sup>9,10</sup>

A terapia com estatinas deve ser iniciada previamente à alta hospitalar em todos os pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, por causa dos efeitos pleiotrópicos da droga e por apresentar maior aderência dos pacientes ao tratamento a longo prazo, associada à mudança dietética e do estilo de vida como auxiliares no tratamento.<sup>10,72,73</sup>

#### *Antiarrítmicos*

No final da década de 1970 e início da década de 1980, o uso profilático de lidocaína foi comum, com o objetivo de reduzir a incidência de fibrilação ventricular. Apesar de ter diminuído a incidência dessa arritmia, foi observada elevação

dos índices de mortalidade hospitalar, possivelmente decorrente do aumento de assistolia. Sua utilização no atendimento tanto pré-hospitalar como hospitalar, portanto, não tem indicação rotineira.<sup>10,74</sup>

#### *Antitrombóticos*

A heparina tem sido utilizada e estudada em síndromes coronárias agudas há vários anos. Está disponível nas formas heparina não-fracionada e heparina de baixo peso molecular, que são frações da heparina não-fracionada que possuem maior afinidade para inibição do fator Xa e menor para a trombina.<sup>2</sup>

O regime de heparinização mais utilizado com heparinas não-fracionadas é a injeção inicial de 5.000 UI, seguida de infusão de 1.000 UI/h, e ajuste do TTPa para dobrar o valor controle. Embora seja teoricamente recomendável ajustar as doses pelo peso do paciente, de forma a permitir anticoagulação mais efetiva em termos do valor de TTPa desejado, não há demonstração de vantagens clínicas com esse regime terapêutico. Rotina bastante generalizada é ajustar-se o regime de heparinização para valores de TTPa entre 1,5-2 vezes o controle laboratorial (50 a 70 s), de acordo com a estratégia do estudo TIMI-3.<sup>2,10</sup>

As heparinas de baixo peso molecular são preparadas após a despolimerização da heparina não-fracionada, e possuem maior afinidade para inibição do fator Xa relativo à trombina. Dessa forma, elas agem por meio da inativação do fator Xa, como as heparinas não-fracionadas, porém têm menor efeito sobre a trombina. Portanto, as vantagens são que a heparina de baixo peso molecular pode ser utilizada por via subcutânea, não é necessário o controle do TTPa, potencial para prevenir a geração de trombina, farmacocinética mais previsível, menor ligação a proteínas, menor ativação plaquetária, e menor incidência de plaquetopenia, facilitando seu uso e proporcionando maior segurança em sua aplicação, mesmo em ambientes extra-hospitalares.<sup>1,10,75</sup>

Existem três heparinas de baixo peso molecular disponíveis para uso clínico comercialmente em território nacional, todas testadas em estudos internacionais, multicêntricos, prospectivamente desenhados para comparar sua eficácia clínica com a da heparina não-fracionada no tratamento de pacientes com síndrome coronária aguda: nadroparina, dalteparina e enoxaparina.<sup>43,76-79</sup>

O regime de enoxaparina mais utilizado é de 30 mg em bolo EV seguido por 1 mg/kg SC a cada 12 horas (máximo de 100 mg para as duas primeiras doses), de 48 horas a 8 dias. Essa dose é ajustada para pacientes com idade > 75 anos, para os quais foi omitida a dose em bolo, com dose SC de 0,75 mg/kg (máximo de 75 mg para as duas doses iniciais) e para pacientes com *clearance* de creatinina estimado menor que 30 ml/min (dose de 1 mg/kg a cada 24 horas).<sup>78-80</sup>

Existe nítida tendência, mas sem alcançar nível de significância estatística, para redução da taxa de eventos mais graves, isto é, morte e infarto não-fatal, usando-se enoxaparina em comparação com o emprego de heparina não-fracionada.<sup>43,78</sup> Uma meta-análise, prospectivamente planejada quando do desenvolvimento dos estudos ESSENCE e TIMI-11B, demonstrou consistente benefício associado à enoxaparina, em comparação com a heparina não-fracionada.<sup>43,78,79</sup>

De forma resumida, pode-se concluir que, de maneira geral, as heparinas de baixo peso molecular são pelo menos tão eficazes quanto a heparina não-fracionada. Entretanto, a enoxaparina aparentemente é superior à heparina não-fracionada. Nos pacientes que recebem enoxaparina para tratamento de síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST e são enviados para intervenção coronária percutânea em até 8 horas após a última dose por via subcutânea, não há necessidade de anticoagulação adicional. Nesses encaminhados para intervenção coronária percutânea entre 8 e 12 horas, uma dose adicional de 0,3 mg/kg por via intravenosa deve ser administrada imediatamente antes do procedimento.<sup>81-83</sup>

Sugere-se manter a heparina inicialmente utilizada durante todo o período de heparinização, evitando-se o uso de heparina de baixo peso molecular e heparina não-fracionada concomitantemente ou de modo alternado, pois a troca está relacionada a taxas mais elevadas de sangramentos maiores. É importante recordar que, no paciente de alto risco submetido a tratamento com bloqueadores IIb/IIIa e estratificação invasiva precoce, se deve dar preferência à utilização da heparina não-fracionada ou enoxaparina.<sup>1,24,80,84</sup>

Dois outros compostos, a hirudina e a bivalirudina, ainda não disponíveis no Brasil, têm propriedades antitrombóticas diretas, sendo potencialmente úteis em pacientes com síndromes de trombocitopenia induzida pela heparina. Estudos demonstram que a hirudina poderia representar alternativa mais eficaz que a heparina não-fracionada para se tratar pacientes com síndrome coronária aguda, mantendo-se razoável perfil de segurança. Entretanto, não há vantagens operacionais de uso, requerendo-se monitoração do efeito anticoagulante e administração endovenosa. Também outros estudos consideram que a bivalirudina constituiria agente antitrombótico de eficácia no mínimo comparável à da heparina não-fracionada, porém com melhor perfil de segurança para uso clínico em pacientes com síndrome coronária aguda, embora mais estudos clínicos ainda sejam necessários.<sup>85,86</sup>

Outro produto ainda não disponível em nosso meio é o fondaparinux, que apresentou desfechos similares no estudo OASIS-5 comparativamente à enoxaparina, sendo similares também as incidências de cada um dos componentes do desfe-

cho. Entretanto, as incidências de sangramento, inclusive sangramento maior, foram desfavoráveis à heparina de baixo peso molecular.<sup>1,24,87</sup>

Em uma meta-análise publicada em 2007, comparando heparinas não-fracionadas com enoxaparina em mais de 27 mil pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, os quais receberam terapia fibrinolítica, demonstrou-se que o objetivo primário composto (óbito, infarto ou sangramentos maiores com 30 dias) foi significativamente menor nos pacientes com enoxaparina, sendo o maior benefício atribuído à redução de infarto; sangramentos maiores ocorreram mais em pacientes com enoxaparina. Os autores calcularam que para cada mil pacientes tratados com enoxaparina, 21 óbitos ou infartos são prevenidos ao custo do aumento de 4 sangramentos maiores não-fatais.<sup>10,88</sup>

Portanto, no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, as novas diretrizes da SBC recomendam a indicação rotineira de heparinas como adjuvante a qualquer fibrinolítico, incluindo a estreptoquinase, e podem ser observadas na Tabela 4. Embora a enoxaparina não tenha demonstrado redução de mortalidade, houve redução do desfecho primário de morte ou infarto do miocárdio não-fatal, sem aumento significativo de sangramento. Para cada mil pacientes tratados com enoxaparina, houve redução de 15 reinfartos não-fatais, 7 episódios de revascularização urgente e 6 mortes, com 4 episódios adicionais de sangramento maior não-fatais.<sup>10,89-92</sup>

A utilização de heparinas não-fracionadas após tPA deve ser interrompida após 24-48 horas, realizando-se cuidadosa monitorização do TTPa. Valores acima de 70 segundos estão associados a maior probabilidade de morte, sangramento e reinfarto. Não existe diferença na patência da artéria relacionada ao infarto em pacientes tratados com heparina não-fracionada ou heparina subcutânea associada à estreptoquinase.<sup>10</sup>

#### Terapia fibrinolítica

Estudos prospectivos têm demonstrado que a terapia trombolítica em pacientes com síndrome coronária aguda

sem supradesnivelamento do segmento ST não traz nenhum benefício, presumivelmente pelo fato de a artéria relacionada ao infarto não estar ocluída em 60% a 85% dos casos, e de o trombo não-oclusivo ser formado predominantemente de plaquetas, portanto menos responsivo à terapia trombolítica. Ao contrário dos pacientes com infarto com supradesnivelamento do segmento ST, em que ocorre a presença de fibrina. Dessa forma, nas diretrizes é considerada classe III.<sup>2,5,10,24</sup>

Já os fibrinolíticos têm indicação clara nos pacientes com sintomas sugestivos de infarto agudo do miocárdio associado à presença, no eletrocardiograma, de supradesnivelamento persistente do segmento ST em pelo menos duas derivações contíguas ou de um novo ou presumivelmente novo bloqueio de ramo esquerdo, desde que não haja contraindicações. Até o presente momento, mais de 150 mil pacientes já foram randomizados em estudos clínicos com fibrinolíticos em comparação a placebo ou a outros regimes de fibrinolíticos, com benefícios claros de redução de mortalidade quando indicados de forma correta. Quanto mais precoce o início do fibrinolítico, maior o benefício em relação à preservação da função ventricular e redução da mortalidade, como pode ser observado na Figura 2.<sup>10,93-95</sup>

Os fibrinolíticos podem causar graves complicações, como acidentes vasculares cerebrais e sangramentos maiores. A utilização de estreptoquinase pode estar associada à hipotensão, que deve ser tratada com interrupção de sua administração e, se necessário, com a reposição de volume ou atropina. Os estudos GISSI-2 e ISIS-3 não encontraram diferenças na mortalidade entre o uso de estreptoquinase e alteplase. Entretanto, no estudo GUSTO, o uso da alteplase resultou na redução de 10 mortes adicionais por mil pacientes tratados, comparativamente à estreptoquinase, embora possa resultar em maiores taxas de hemorragia cerebral. A tenecteplase, único fibrinolítico disponível para uso em bolo único, é equivalente, em termos de mortalidade, à alteplase e está associada a menores taxas de sangramentos não-cerebrais e menor necessidade de transfusão sanguínea.<sup>10,93-97</sup>

**Tabela 4 - Indicação do uso de heparina no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST<sup>10</sup>**

Procedimento – Heparinas	Classe	Nível de evidência
Enoxaparina como adjuvante ao tratamento fibrinolítico	I	A
Heparina não-fracionada como adjuvante ao tratamento fibrinolítico	I	B
Revascularização percutânea ou cirúrgica	I	C
Todos os pacientes não tratados com fibrinolíticos	IIa	B

Se existir evidência de reoclusão ou de reinfarto com nova elevação do segmento ST ou bloqueio de ramo ao eletrocardiograma, nova administração de fibrinolíticos poderá ser realizada se a reperfusão mecânica não estiver disponível. A re-administração do fibrinolítico pode aumentar as complicações hemorrágicas. É fundamental que o paciente que está sendo submetido a fibrinólise esteja com dois acessos veno-

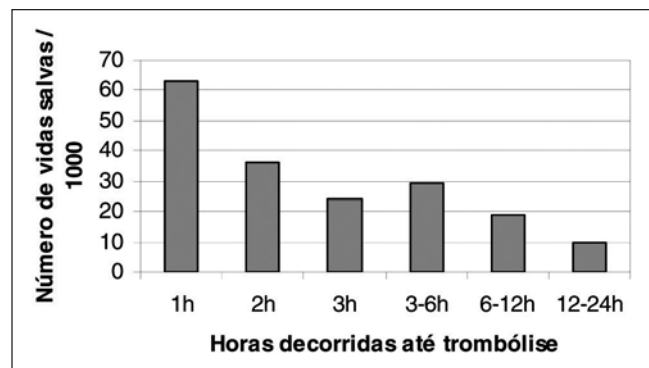
sos calibrosos e esteja com monitorização eletrocardiográfica, no intuito de se detectar possíveis taquiarritmias precocemente para que seu tratamento seja realizado de forma efetiva.

As indicações, contraindicações e doses dos principais fibrinolíticos disponíveis no Brasil podem ser observadas nas Tabelas 5, 6 e 7.

#### Intervenção coronária percutânea

No caso do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, inúmeras séries consecutivas, registros e ensaios randomizados comprovaram as vantagens da intervenção coronária primária em comparação com a fibrinólise. Esse método é capaz de restabelecer o fluxo coronário epicárdico normal (TIMI grau 3) em mais de 90% dos pacientes, associado a reduzidas taxas de isquemia recorrente e reinfarto, com menor risco de complicações hemorrágicas graves, tais como acidente vascular cerebral.<sup>98-100</sup> As indicações para a intervenção coronária percutânea primária nesses doentes podem ser observadas na Tabela 8.<sup>10,98,101,102</sup>

Já os doentes com síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento do segmento ST, após diagnóstico, estratificação de risco e tratamento medicamentoso inicial, podem ser conduzidos para duas estratégias distintas: conservadora, com a manutenção exclusiva do tratamento medicamentoso,



**Figura 2.** Benefício da trombólise no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (número de vidas salvas por mil pacientes tratados quando a trombólise é realizada em até 24 horas).<sup>30,101</sup>

**Tabela 5 - IV Diretriz sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST (Sociedade Brasileira de Cardiologia)**

Procedimento – Terapias de reperfusão	Classe	Nível de evidência
Dor sugestiva de IAM: – Duração > 20 minutos e < 12 horas, não responsiva a nitrato sublingual ECG: – Com supradesnivelamento do segmento ST > 1 mm em pelo menos duas derivações contíguas – Bloqueio de ramo (considerado novo ou presumivelmente novo) Ausência de contraindicação absoluta	I	A
Pacientes com IAM em hospitais com capacidade de ICP devem ser tratados com ICP primária até 90 minutos do primeiro contato médico	I	A
Pacientes com IAM em hospitais sem capacidade de ICP e que não podem ser transferidos para um centro com ICP até 90 minutos do primeiro contato médico devem ser tratados com fibrinolíticos até 30 minutos da admissão hospitalar, a menos que contraindicado	I	A
ECG característico de IAM com persistência do supradesnivelamento do segmento ST e da dor entre 12-24 horas (fibrinolítico ou angioplastia)	IIa	A

ECG = eletrocardiograma; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea.

**Tabela 6 - Contraindicações ao emprego dos fibrinolíticos<sup>9,10</sup>**

Contraindicações absolutas:

- Hemorragia intracraniana prévia ou acidente vascular cerebral de origem desconhecida em qualquer tempo
- Lesão vascular cerebral conhecida
- Neoplasia intracraniana primária ou metastática
- Acidente vascular cerebral isquêmico nos últimos seis meses, exceto acidente vascular cerebral isquêmico agudo com menos de três horas
- Suspeita de dissecação aórtica
- Discrasia sanguínea conhecida ou sangramento ativo (exceto menstruação)
- Traumatismo craniano fechado ou facial significativo nos últimos três meses
- Doenças terminais ou que diminuam de forma significativa a expectativa de vida do paciente (coma, septicemia, etc.)
- Sangramento gastrointestinal no último mês

Contraindicações relativas:

- História de hipertensão crônica e grave
- Hipertensão grave na apresentação, definida como pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou pressão arterial diastólica > 110 mmHg
- História de acidente vascular cerebral isquêmico há mais de três meses, demência ou afecção intracraniana não especificada nas contra-indicações absolutas
- Ressuscitação cardiopulmonar traumática ou prolongada (mais de dez minutos)
- Grande cirurgia há menos de três semanas
- Doença hepática avançada
- Sítios vasculares sangrantes e não-compressíveis
- Gravidez ou período de pós-parto na última semana
- Úlcera péptica em atividade
- Uso de anticoagulantes na atualidade (quanto mais alto o INR, maior a chance de sangramento)
- Para STK/APSAC: uso prévio há mais de cinco dias ou anafilaxia conhecida a esses agentes

**Tabela 7 - Doses dos principais fibrinolíticos utilizados no Brasil<sup>10</sup>**

Agente	Tratamento	Terapia antitrombótica
SK	1,5 milhão de UI em 100 ml de SG 5% ou SF 0,9% em 30-60 minutos	HNF ajustada ao peso por 48 horas ou enoxaparina por até 8 dias
tPA	15 mg EV em bolo, seguidos por 0,75 mg/kg em 30 minutos e então 0,50 mg/kg em 60 minutos A dose total não deve exceder 100 mg	HNF ajustada ao peso por 48 horas ou enoxaparina por até 8 dias
TNK-tPA	Bolo único: 30 mg se < 60 kg 35 mg se entre 60 kg e menor que 70 kg 40 mg se entre 70 kg e menor que 80 kg 45 mg se entre 80 kg e menor que 90 kg 50 mg se maior que 90 kg de peso	HNF ajustada ao peso por 48 horas ou enoxaparina por até 8 dias

Aspirina e clopidogrel devem ser administrados a todos, desde que não haja contra-indicação a seu uso.  
HNF = heparina não-fracionada.

**Tabela 8 - Principais indicações para a intervenção coronária percutânea no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST<sup>103</sup>**

Intervenção coronária percutânea no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST	Recomendação	Nível de evidência
– Pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio com sintomas iniciados < 12 horas e com a viabilidade de efetivar o procedimento com retardo < 90 minutos após o diagnóstico*	I	A
– Transferência para um centro de cardiologia intervencionista dos infartados com contraindicação formal para a fibrinólise, com retardo superior a 3 horas do início dos sintomas, expectativa de realizar intervenção coronária percutânea primária < 90 minutos e com disponibilidade logística, reconhecida e ativa, de um sistema de transporte (aéreo ou rodoviário) com retardo de deslocamento entre o centro diagnóstico e o intervencionista < 120 minutos	I	A
– Transferência de um centro clínico para um de cardiologia intervencionista de todos os infartados com disponibilidade logística, reconhecida e ativa, de um sistema de transporte (aéreo ou rodoviário) com retardo de deslocamento entre o centro diagnóstico e o intervencionista < 120 minutos	IIa	A
– Submeter pacientes infartados a transferência para um centro de cardiologia intervencionista sem a devida preparação logística para a execução dessa prescrição e/ou diante da expectativa de retardo > 120 minutos	III	A

\* Suporte cirúrgico presencial não é obrigatório, desde que exista um sistema de suporte à distância, funcionando e ativo, com sua ativação com retardo inferior a 60 minutos; a classificação recomenda que os centros intervencionistas pratiquem mais de 75 casos de intervenção coronária percutânea/ano e mais de 12 casos no infarto agudo do miocárdio/ano.

**Tabela 9 - Principais indicações para a intervenção coronária percutânea no infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST<sup>1</sup>**

Recomendação classe I:

– Realização de estudos hemodinâmico e cineangiocardiógráfico de contraste radiológico em pacientes com risco intermediário e alto (nível de evidência A).

Recomendação classe III:

– Não se deve indicar a angiografia coronária de rotina, mesmo para pacientes com risco intermediário/alto, nas seguintes situações: pacientes com comorbidade significativa ou reduzida expectativa de vida (por exemplo, insuficiência respiratória, renal ou hepática, câncer de prognóstico fechado) e pacientes que *a priori* recusam perspectivas de tratamento por revascularização miocárdica (nível de evidência C).

*Observação 1* - As recomendações de classe I para angiografia coronária são especialmente realçadas quando ocorre instabilidade hemodinâmica e/ou elétrica, refratariedade ao tratamento medicamentoso otimizado, e recorrência espontânea ou provocada (testes não-invasivos de estresse) de isquemia miocárdica, subjetiva ou objetivamente detectada.

*Observação 2* - Não existe consenso sobre o tempo mais apropriado para a realização do estudo intravascular, havendo desde condutas de indicação imediata até aquelas que preconizam genericamente o período de internação hospitalar. O estudo ISAR-COOL, que analisou o problema de forma prospectiva, sugere que não existe vantagem em esperar em demasia, já que a realização do estudo nas primeiras 6 horas a partir da randomização (em média, 2,4 horas) foi mais eficaz que a realização após 72 horas (em média, 86 horas).



e invasiva, com o encaminhamento rotineiro para coronariografia e intervenção conforme os achados anatômicos. Inicialmente, os estudos que analisaram essas duas estratégias tiveram resultados controversos, como TIMI III-B, MATE e VANQWISH, que favoreciam o tratamento conservador, e o estudo FRISC II, que indicava estratégia invasiva como melhor tratamento.<sup>1,24</sup>

A resposta para essa dúvida vem de estudos mais recentes (TACTICS-TIMI 18, RITA-3, TRUCS, VINO, ICTUS e ISAR-COOL), realizados na era pós-stent e com utilização de medicamentos antiplaquetários, como os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e os antiplaquetários tienopiridínicos. Com os resultados expostos, as diretrizes atuais, americana e brasileira, recomendam uma estratégia conservadora para pacientes de baixo risco e invasiva para pacientes com critérios de alto risco, porém a decisão de um procedimento invasivo deverá ser feito individualmente em cada paciente. Importante ressaltar que o conjunto das evidências demonstra que o benefício da estratégia intervencionista é tanto maior quando maior o risco do paciente, e embora não haja unanimidade quanto à melhor estratégia, deve-se reconhecer a noção de as evidências mais recentes, majoritariamente, apoiarem a estratégia intervencionista. Essa visão é lastreada por três estudos de meta-análise independentes, com utilização de técnicas estatísticas variadas, e que concluíram homogênea pela superioridade da estratégia intervencionista em relação à diminuição da incidência de óbito e (re)infarto não-fatal.<sup>1,24,104,105</sup>

## CONFLITO DE INTERESSES

Ari Timerman é consultor dos *boards* das empresas Sanofi-Aventis e Merck Sharp & Dohme. Luis Augusto Palma Dallan declara não haver conflito de interesses relacionado a este artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi A Jr. Guidelines for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(4):e89-e131.
2. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation.* 1994;89(4):1545-56.
3. Ministério da Saúde. Datasus. Dados de mortalidade. [Acesso em 2009 dez 10] Disponível em: <http://www.datasus.tabnet.gov.br>
4. Heart Disease and Stroke Statistics – 2007 Update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2007;115:e69-e171.
5. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):e1-e157.
6. Timerman S, Dallan LAP. Trombólise nas síndromes coronárias agudas com supradesnivelamento do segmento ST. In: Serrano Jr CV, Timerman A, Stefanini E (eds). *Tratado de cardiologia SOCESP.* 2 ed. São Paulo: Manole;2009. p. 1744-58.
7. Avezum A Jr, Braga J, Santos IS, Guimaraes HP, Marin-Neto JA, Piegas LS. Cardiovascular disease in South America: current status and opportunities for prevention. *Heart.* 2009;95(18):1475-82.
8. Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomized comparison of intravenous streptokinase, oral aspirine, both or neither. Collaborative Group. *BMJ.* 1998;316(7141):1337-43.
9. Antman EM, Ambe DT, Armstrong PW. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines 2004. *Circulation.* 2004;110(5):588-636.
10. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Piegas LS, Feitosa G, Mattos LA, Nicolau JC, Rossi Neto JM, et al. IV Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93(6 Supl 2):e179-e264.
11. Medalie JH, Goldbourt U. Unrecognized myocardial infarction: five-year incidence, mortality, and risk factors. *Ann Intern Med.* 1976;84:526.
12. Timerman A, Feitosa GA. Síndromes coronárias agudas. Rio de Janeiro: Atheneu; 2003.
13. Lee TH, Weisberg MC, Brand DA, Rouan GW, Goldman L. Candidates for thrombolysis among emergency room patients with acute chest pain. Potential true- and false-positive rates. *Ann Intern Med.* 1989;110(12):957-62.
14. Finnegan JR Jr, Meischke H, Zapka JG, Leviton L, Meshack A, Benjamin-Garner R, et al. Patient delay in seeking care for heart attack symptoms: findings from focus groups conducted in five U.S. regions. *Prev Med.* 2000; 31(3): 205-13.

15. Píspico A. Atendimento de emergência pré-hospitalar. In: Serrano Jr CV, Timerman A, Stefanini E (eds). Tratado de cardiologia SOCESP. 2 ed. São Paulo: Manole; 2009. p. 1769-81.
16. 2005 American Heart Association. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2005;112(24 Suppl):IV 1-203.
17. Diercks DB, Kontos MC, Chen AY, Pollack CV Jr, Wiviott SD, Rumsfeld JS, et al. Utilization and impact of pre-hospital electrocardiograms for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: data from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(2):161-6.
18. Gibson CM. Time is myocardium and time is outcomes. *Circulation*. 2001;104(22):2632-4.
19. Pimenta L, Bassan R, Potsch A. Fatores determinantes da mortalidade hospitalar no infarto agudo do miocárdio: análise uni e multivariada. *Arq Bras Cardiol*. 1993;61 Supl 2:73.
20. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;283(20):2686-92.
21. Bjorklund E, Stenestrand U, Lindback J, Svensson L, Wallentin L, Lindahl B. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1146-52.
22. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23(23):1809-40.
23. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study (CAPTIM Trial). *Lancet*. 2002;360(9336):825-9.
24. Timerman A, Minuzzo L, Ferreira JFM. Síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST: estratificação de risco e tratamento. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2009;19(2):202-22.
25. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24(1):28-66.
26. Santos ES. Escore de risco Dante Pazzanese para síndrome coronária guda sem supradesnivelamento do segmento ST. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2008.
27. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schatman M, Thompson BN, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol*. 1997;30(1):133-40.
28. Hyde TA, French JK, Wong CK, Stroznycky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol*. 1999;84(4):379-85.
29. Kaul P, Newby LK, Fu Y, Hasselblad V, Mahaffey KW, Christenson RH, et al. Troponin T and quantitative ST segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(3):371-80.
30. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):406-13.
31. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. *Circulation*. 1998;98(23):2567-73.
32. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatinekinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1995;41(9):1266-72.
33. Christenson RH, Duh SH. Evidence based approach to practice guides and decision thresholds for cardiac markers. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1999;230:90-102.
34. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1994;331(9):561-6.
35. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99(13):1671-7.
36. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1342-9.

37. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga D, Printy-Klein G, et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):8-14.
38. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344(25):1879-87.
39. Hillis LD, Forman S, Braunwald E. Risk stratification before thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Co-Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(2):313-5.
40. 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;102(17):2031-7.
41. Morrow DA, Antman EM, Parsons L, De Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA*. 2001;286(11):1356-9.
42. Santos ES, Timerman A, Baltar VT, Castillo MT, Pereira MP, Minizzo L, et al. Escore de risco Dante Pazzanese para síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(4):343-51.
43. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*. 1999;100(15):1593-601.
44. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Rochite CE, Pinto IMF, Fernandes JL, Jatene A, Carvalho AC, Ribeiro JP, et al. I Diretriz de ressonância e tomografia cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(3):e49-e59.
45. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, Keller MW, Esquivel L, Kaul S. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction. A prospective study using two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1991;84(3 Suppl):I85-I92.
46. Campos FO, Zielinsky P, Ortiz J, Maciel BC, Andrade JL, Mathias W Jr, et al. Guideline for indication and utilization of echocardiography in clinical practice. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82 Suppl 2:11-34.
47. Dallan LAO, Oliveira SA, Atik F, Abreu Filho CA, Dias AR, Jatene FB, et al. Insuficiência valvar mitral isquêmica. Incidência, diagnóstico e tratamento cirúrgico. *Arq Bras Cardiol*. 1994;62:329-36.
48. Abreu Filho CAC, Dallan LAO, Lisboa LAF. Tratamento cirúrgico da rotura da parede livre do ventrículo esquerdo após infarto agudo do miocárdio. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2002;17:6-13.
49. Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, Ornato JP, Tatum JL. Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(4):976-82.
50. Coelho-Filho OR, Jerosch Herold M, Coelho OR. Diagnóstico de síndrome coronária aguda. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2009;19(2):109-24.
51. Vrachliotis TG, Bis KG, Haidary A, Kosuri R, Balasubramaniam M, Gallagher M, et al. Atypical chest pain: coronary, aortic, and pulmonary vasculature enhancement at biphasic single-injection 64-section CT angiography. *Radiology*. 2007;243(2):368-76.
52. Codreanu A, Djaballah W, Angioi M, Ethevenot G, Moulin F, Felblinger J, et al. Detection of myocarditis by contrast-enhanced MRI in patients presenting with acute coronary syndrome but no coronary stenosis. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(5):957-64.
53. Antiplatelet trialists collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. *BMJ*. 1994;308:81-106.
54. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (second international study of infarct survival). Collaborative Group. *Lancet*. 1988;13:349-60.
55. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet*. 1996;348:1329-39.
56. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502.
57. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA*. 1988;260(15):2259-63.
58. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med*. 1998;338(21):1498-505.
59. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of

- the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;338:1488-97.
60. Topol E, Califf R, Simoons M, Diaz R, Paolasso E, Klein W, et al. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med.* 1998;339(7):436-43.
61. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1879-87.
62. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2000;356:2037-44.
63. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9272):1915-24.
64. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet.* 1997;349(9063):1429-35.
65. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;346(13):957-66.
66. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tchong JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2005;293(14):1759-65.
67. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med.* 1997;337(16):1118-23.
68. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1607-21.
69. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(3):717-22.
70. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol.* 1991;67(15):1295-7.
71. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-5.
72. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71-86.
73. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1179-89.
74. MacMahon S, Collins R, Peto R, Koster RW, Yusuf S. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the randomized, controlled trials. *JAMA.* 1988;260(13):1910-6.
75. Weitz JL. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med.* 1997;337:688-98.
76. Guerrero RAA, Amuchastegui M, Badaracco J, Elizari M, Martellotto R, DelaHoz RP, et al. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J.* 1999;20(21):1553-62.
77. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet.* 1996;347(9001):561-8.
78. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337(7):447-52.
79. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premeureur J, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation.* 1999;100(15):1602-8.
80. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or

- unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292(1):89-96.
81. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet*. 1996;347(9001):561-8.
  82. Klein W, Buchwald A, Hillis WS, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Fragmin in unstable angina pectoris or in non-Q-wave acute myocardial infarction (the FRIC study). *Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease*. *Am J Cardiol*. 1997;80(5A):30E-4E.
  83. Kaul S, Shah PK. Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin? *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(7):1699-712.
  84. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy; primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292:45-54.
  85. Yusuf S, Pogue J, Anand S, Flather M, Fox K, Tognoni G, et al. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomized trial. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. *Lancet*. 1999;353(9151):429-38.
  86. Kong DF, Topol EJ, Bittl JA, White HD, Theroux P, Hasselblad V, et al. Clinical outcomes of bivalirudin for ischemic heart disease. *Circulation*. 1999;100(20):2049-53.
  87. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand JP, Wallentin L, Faxon DP, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. Results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1742-51.
  88. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Meuwyn IB, Goodman SG, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(17):2077-86.
  89. Sinnaeve PR, Alexander JH, Bogaerts K, Belmans A, Wallentin L, Armstrong P, et al. Efficacy of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: one-year follow-up results of the Assessment of the Safety of a New Thrombolytic-3 (ASSENT-3) randomized trial in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;147(6):993-8.
  90. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the pre-hospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108(2):135-42.
  91. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *N Engl J Med*. 1993;329(6):383-9.
  92. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1477-88.
  93. Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet*. 1990;336:65-71.
  94. ISIS-3 (Third international study of infarct survival collaborative group): a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1992;330:753-70.
  95. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;337:1118-23.
  96. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337(16):1118-23.
  97. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet*. 1999;354(9180):716-22.
  98. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361(9351):13-20.
  99. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of indi-

- dual patient data from randomized trials. *Am Heart J*. 2003; 145(1):47-57.
100. Baracioli LM, Lima FG, Nicolau JC. Síndrome coronária aguda com supradesnivelamento do segmento ST: tratamento adjuvante. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2009;19(2):187-201.
101. Piegas LS, Rossi Neto JM, Mattos LA. Terapia de reperfusão – Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2009;19(2):162-174.
102. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol*. 2004;93(7):830-5.
103. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes sobre intervenção coronária percutânea e métodos adjuntos diagnósticos em cardiologia intervencionista (II Edição – 2008). *Arq Bras Cardiol*. 2008; 91(6 Supl 1):1-58.
104. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, Testa L, Burzotta F, Lotrionte M, et al. Long-term benefits of an early invasive management in acute coronary syndromes depend on intracoronary stenting and aggressive antiplatelet treatment: a metaregression. *Am Heart J*. 2005;149(3):504-11.
105. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(23): 2908-17.

---

# O PRÉ-HOSPITALAR E OS TIMES DE RESSUSCITAÇÃO NO BRASIL E NO MUNDO

AGNALDO PÍSPICO<sup>1,2</sup>, JOÃO FERNANDO MONTEIRO FERREIRA<sup>3,4</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2010;20(2):273-81  
RSCESP (72594)-1861

As primeiras referências ao atendimento pré-hospitalar são do final do século XVIII. No Brasil, a partir de 2003 estruturou-se o atendimento pré-hospitalar com a criação do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), obrigatório para cidades com mais de 100 mil habitantes. Os elementos ordenadores e orientadores do sistema são as centrais de regulação, que avaliam, qualificam e hierarquizam o fluxo dos pacientes após receber pedidos de socorro pela população pelo telefone 192. A regulação médica deverá ser exercida por médico, que decide o recurso específico a ser mobilizado para cada caso, indicando o tipo de ambulância e de tripulação necessário (suporte básico ou avançado, com ou sem médico) e o destino (hospitalar ou ambulatorial). As etapas do atendimento pré-hospitalar são divididas em: acionamento, regulação (médico regulador recebe a ligação e inicia o atendimento pelo telefone, presumindo a gravidade ou não), despacho dos recursos necessários, atendimento local, regulação do hospital de referência (o médico regulador, após interpretação dos dados passados pela equipe que atendeu a vítima, verifica o melhor recurso e determina o serviço a ser encaminhado, comunicando as condições da vítima com tempo estimado da chegada ao hospital) e entrega (equipe do atendimento pré-hospitalar passa o caso para a equipe da emergência).

**Descritores:** Serviços médicos de emergência. Ressuscitação/história. Suporte vital cardíaco avançado. Ambulâncias.

## PRE-HOSPITAL CARE AND RESUSCITATION TEAMS IN BRAZIL AND WORLDWIDE

The first references to pre-hospital care date from the late 18<sup>th</sup> Century. In Brazil, pre-hospital care was established in 2003 with the creation of the Emergency Mobile Care Service (SAMU). The organizational and structuring elements of this system are the regulation centers, which evaluate, qualify and organize the flow of patients after receiving emergency calls through the 192 telephone line. Physicians decide the specific resources to be used for each case, indicating the type of ambulance and staff required (basic or advanced support, with or without a physician) and the destination (hospital or outpatient ward). The different stages of pre-hospital care are divided into: telephone call, instructions (the physician in charge receives the call and initiates patient care by phone assessing the severity of the case), the required resources for local medical care are forwarded, the referral hospital is chosen (physician in charge after analysis of the data informed by the team providing medical care, decides what the best resource is and to what service the patient should be referred, informing the patient's condition with an estimated time of arrival at the hospital) and delivery (pre-hospital care team transfers the case to the emergency team).

**Descriptors:** Emergency medical services. Resuscitation/history. Advanced cardiac life support. Ambulances.

---

<sup>1</sup> Centro de Treinamento em Emergências Cardiovasculares SOCESP – São Paulo, SP.

<sup>2</sup> Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU/Araras) – Araras, SP.

<sup>3</sup> Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) – São Paulo, SP.

<sup>4</sup> Escola de Medicina da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Aginaldo Píspico – Rua Brasília, 133 – Araras, SP – CEP 13600-710

---

O atendimento pré-hospitalar tem seu registro na história no final do século XVIII, em 1792, com o Barão Dominick Jean Larrey, cirurgião-chefe militar de Nápoles, que reconheceu a necessidade de criar uma “ambulância voadora” tracionada por cavalo para retirar os homens feridos da frente de batalha. Preconizou, também, que as pessoas que prestavam esse atendimento deveriam ser treinadas em cuidados médicos, para dar assistência no local e durante o transporte desses pacientes, segundo descrevem Lopez e Fernandes.<sup>1,2</sup>

No final do século XIX (1870), em Nova York (Estados Unidos), teve início o atendimento com ambulâncias medicalizadas, despachadas por meio do telégrafo e tripuladas por um médico cirurgião altamente treinado. Só no primeiro ano de atendimento, essas ambulâncias responderam a mais de 1.800 chamadas para ajuda em toda a cidade, segundo os arquivos históricos do New York Fire Department.<sup>3</sup>

Nos anos seguintes, o aumento de chamados e a falta de médicos para o atendimento a vítimas graves diminuíram o número de ambulâncias nas ruas, comprometendo a qualidade do atendimento.

Só a partir de 1970, com treinamento de um técnico de emergência (EMT-Paramedics), os Estados Unidos tiveram atendimento pré-hospitalar por equipe não-médica e houve aumento significativo de ambulâncias com assistência adequada baseada em protocolos. Farrington<sup>4</sup> é considerado o pai dos Serviços Médicos de Emergência (SME), com a publicação do artigo histórico “*Death in a ditch*” (morte numa vala), seguido de documentos publicados que foram a essência do desenvolvimento do atendimento pré-hospitalar e que definiram os equipamentos indispensáveis nas ambulâncias e os cursos de treinamento básico e avançado para os EMT. Desde então, pequenas mudanças ocorreram, mas foram mantidos os princípios básicos de: tempo-resposta rápido ao paciente; provimento de cuidados eficientes e imediatos para restabelecer ventilação, oxigenação e perfusão apropriadas do doente, sem perder tempo desnecessário no local; e transporte ágil do paciente de forma segura ao hospital adequado. Mantendo esses princípios, o SME americano se desenvolveu, sendo um dos mais eficazes do mundo e com o modelo seguido por vários países, com a figura do EMT-Paramedic.

Também vale salientar que, durante as guerras da Coreia e do Vietnã, os EMTs tiveram participação importante no resgate das vítimas na frente de batalha, demonstrando que a rapidez na remoção dos feridos, com utilização de helicópteros e ambulâncias para a estabilização desses indivíduos durante o transporte, reduziu o número de óbitos e o sofrimento das vítimas, comparativamente ao registrado na Segunda Guerra Mundial.

Após o término da guerra, além do desenvolvimento de técnicas e conceitos do atendimento pré-hospitalar, houve

acolhimento moral da figura do EMT-Paramedic pela população americana como herói e um dos maiores símbolos do nacionalismo americano.

Na Europa, mais especificamente na França, em 1955, foram criadas as primeiras equipes móveis de reanimação, tendo como missão inicial a assistência médica a vítimas de acidentes de trânsito e manutenção da vida dos pacientes que necessitavam de transferências inter-hospitalares. A história do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) da França começou na década de 1960, quando os médicos detectaram a necessidade de treinamento específico para atuar fora do hospital e da participação do médico no atendimento com a criação do Serviço Móvel de Urgência de Reanimação (SMUR). Em 1968 foi criado o SAMU, com o objetivo de coordenar as ações do SMUR, com uma central de regulação médica das solicitações. Na França, o SAMU teve suas ambulâncias medicalizadas e uma central de regulação médica instituída, sendo um modelo adotado em vários países da Europa.<sup>1</sup>

No Brasil, no final do século XIX, surge a manifestação oficial do atendimento pré-hospitalar na cidade do Rio de Janeiro (RJ) e, posteriormente, em Porto Alegre (RS). O primeiro serviço, em 1893, se limitava ao atendimento em via pública e no domicílio do doente por meio de ambulância, apoiando-se, quando necessário, na rede privada. Somente em 1922 passou a contar com leitos próprios, o que foi abandonado após alguns anos.

Uma segunda tentativa de implementar o atendimento pré-hospitalar ocorreu na década de 1960, instituído pelo governo federal sob o nome de Serviço de Atendimento Médico Domiciliar de Urgência (SAMDU), com a finalidade de atendimento nas residências com um médico e um acadêmico.

Com o final do SAMDU, muitos serviços de ambulância, na maioria das vezes apenas com o motorista e o padoleiro, atendiam a pacientes em crise na residência ou em via pública. Não havia qualquer preocupação com os cuidados básicos de transporte de feridos e imobilização da coluna.

Vários anos se passaram sem que nenhum serviço de atendimento pré-hospitalar seguisse regras básicas, até que em 1986 o Corpo de Bombeiros do Rio de Janeiro criou o Grupo de Socorro de Emergência (GSE), com a incorporação de médicos socorristas e unidades de suporte avançado à vida.

Em 1990, o Corpo de Bombeiros do Estado de São Paulo criou o Resgate, com ambulâncias de suporte básico e material de salvamento, com ênfase ao atendimento das vítimas de trauma.

A criação do SAMU em nosso País teve início com acordo bilateral entre o Brasil e a França, por meio de solicitação do Ministério da Saúde, que optou pelo modelo de atendimento francês, em que as viaturas de suporte avançado con-



tam obrigatoriamente com a presença do médico. Esse modelo difere dos moldes americanos, em que as atividades de resgate são exercidas primariamente por profissionais técnicos (EMT-Paramedic), que não existem em nosso meio.

Em 1988 foi criado o SAMU, após longo período de estudos e pesquisas chefiados por um capitão médico, baseado no modelo francês, mas com influência do serviço americano, particularmente no que diz respeito ao treinamento e à formação dos profissionais. Esse sistema estava vinculado ao Corpo de Bombeiros de São Paulo, na capital, por meio do qual um médico ficava no quartel com a responsabilidade de organizar o serviço, ainda existente, com o acionamento pelo telefone 193. Nos últimos dez anos, vários SAMUs surgiram, e entre os pioneiros destacam-se os das cidades de Campinas, Ribeirão Preto e Araras, no Estado de São Paulo.

## **SISTEMAS DE EMERGÊNCIAS MÉDICAS E RESSUSCITAÇÃO NO MUNDO ATUAL**

### **Sistema europeu**

O sistema de atendimento na Europa, em sua quase totalidade, é composto de ambulâncias medicalizadas, despachadas para atendimentos por meio de uma central de regulação médica, que, além de controlar os despachos, supervisiona as vagas e as referências hospitalares. O SAMU francês dispõe de uma central única reguladora, com as ambulâncias medicalizadas em sua totalidade.

A central de regulação médica do SAMU-Paris é composta por três médicos reguladores, um para atendimento aos chamados de adultos, um pediatra e um psiquiatra, para as emergências envolvendo crianças e psiquiátricas, respectivamente. O chamado telefônico é atendido por um técnico auxiliar de regulação médica (TARM), que faz perguntas iniciais e transfere a ligação a um dos médicos reguladores, que, de acordo com o tipo da emergência, decide o recurso a ser despachado, como ambulância de suporte avançado adulto, de pediatria ou viatura de intervenção rápida.

Outra função da central de regulação é o gerenciamento e o controle das vagas da rede hospitalar, definindo os recursos necessários para o transporte inter-hospitalar. É importante destacar que, após o atendimento pré-hospitalar, a central de regulação médica estabelece o hospital de referência e a vaga já é definida em um centro de terapia intensiva, não havendo necessidade de a vítima ser atendida no pronto-socorro.

Essa central de regulação também despacha recursos em apoio às ambulâncias de suporte básico do Corpo de Bombeiros, acionadas por outra central.

O grande problema de Paris e de algumas cidades da Europa está relacionado ao intenso tráfego de veículos, princi-

palmente nos horários de pico, que atrasa a chegada do socorro, aumentando o tempo-resposta e diminuindo as chances de sobrevida em caso de parada cardiorrespiratória (Figura 1).

O Corpo de Bombeiros da França tem ambulâncias de resgate de suporte básico equipadas com desfibrilador externo automático, que também são acionadas pela população por meio de um número diferente do SAMU, o que gera duplicidade de chamados e desperdício de recursos para a mesma ocorrência. Porém, por ser descentralizado e ter maior número de ambulâncias, o tempo-resposta dos bombeiros na França é considerado melhor e tem grande credibilidade no atendimento, sendo acionado de rotina pela população.

Na Itália, várias unidades básicas da Emergência Sanitária, com desfibriladores externos automáticos que funcionam como unidade de primeira resposta e unidades de suporte avançado medicalizadas, com carros de intervenção rápida, respondem aos chamados de emergência e, embora enfrentem os mesmos problemas da França, detêm grande credibilidade diante da população italiana.

Na Espanha, as ambulâncias também são medicalizadas e o sistema é chamado de SAMUR, que funciona com o modelo do SAMU francês.

Em Israel, o sistema de atendimento pré-hospitalar e ressuscitação é composto por ambulâncias de suporte básico tripuladas por paramédicos, à semelhança dos Estados Unidos, e de suporte avançado tripuladas por médicos, de modo similar ao SAMU da França. O sistema é composto por 9 mil paramédicos, sendo 2 mil profissionais contratados e 7 mil voluntários. Grupos religiosos em diversas partes do país fazem atendimento voluntário à população, estando preparados para o atendimento a vítimas de atentados, mas também aos chamados de emergências clínicas, inclusive ressuscitação cardiopulmonar com a utilização de desfibriladores externos automáticos, utilizando motocicletas (Figura 2). A central de regulação em Israel não é medicalizada, sendo composta por paramédicos e técnicos de regulação, à semelhança do modelo americano.

## **SISTEMA DE EMERGÊNCIAS MÉDICAS NOS ESTADOS UNIDOS (EMS – 911)**

O Serviço de Atendimento Médico dos Estados Unidos é diferente do europeu, conforme anteriormente descrito. O modelo americano conta com o profissional técnico de emergências médicas (EMT), conhecido como “Paramedic”, que segue rigorosamente protocolos de atendimento e faz procedimentos invasivos, como desfibrilação convencional, uso de medicamentos e intubação das vias aéreas, conforme manual do Miami-Dade County Fire Rescue Department.<sup>4,5</sup>

Esses profissionais são, na maioria dos Estados americanos, membros do Corpo de Bombeiros e fazem um curso técni-

co com duração de três anos. O Serviço de Resgate do Miami-Dade Fire Rescue atende a mais de 20 ocorrências por dia, inclusive atendimentos de emergências cardíacas, como infartos e paradas cardiorrespiratórias, desde o chamado até o atendimento em todas as fases. A diferença do modelo americano começa na central de atendimento 911, que é única para o chamado de socorro de bombeiros, polícia e emergências médicas. Um operador técnico atende ao telefone, faz perguntas iniciais de triagem e define o recurso em menos de um minuto, despachando, via rádio ou mensagem por computador (intranet), a base ou viatura mais próxima. O tempo-resposta varia muito, mas em Miami é de aproximadamente cinco minutos, pois a cidade, com uma população de 3 milhões de habitan-



**Figura 1.** Atendimento de Equipe de Suporte Avançado SAMU-Paris (França).



**Figura 2.** Motocicleta equipada com desfibrilador externo automático, usada por grupo religioso voluntário em Israel.

tes, tem mais de 65 bases de bombeiros com ambulâncias de resgate e viaturas de incêndio.

As viaturas do EMS são tripuladas por três bombeiros e têm equipamento de suporte avançado e salvamento. Em caso de necessidade de atendimento a incêndios, afogamentos e desencarceramento de vítimas das ferragens de veículos acidentados, a mesma equipe atende e é apoiada por viaturas maiores, chamadas autobombas.

No sistema de atendimento do 911, não existe a figura do médico no atendimento fora do hospital, porém os técnicos de emergência são extremamente treinados e respeitam rigorosamente os protocolos, constituindo uma boa referência no atendimento de emergências e ressuscitação. Nas grandes cidades, como Chicago e Nova York, o atraso da chegada em decorrência do tráfego de veículos é uma realidade e o acesso à desfibrilação pública nesses locais tem sido a única ação de melhora da sobrevivência de vítimas de parada cardiorrespiratória.

### Sistema de atendimento pré-hospitalar no Brasil

Por meio do Ministério da Saúde, com a Política Nacional de Atenção às Urgências, a partir de 2003<sup>6</sup> a rede nacional SAMU 192 conta com 101 serviços de atendimento móvel de urgência no Brasil. São atendidos pelo SAMU 784 municípios, totalizando 84 milhões de pessoas cobertas pelo atendimento pré-hospitalar e integração com o pronto-socorro.

A Portaria 2048 GM/MS, de 5 de novembro de 2002<sup>7</sup>, determina que todas as cidades com mais de 100 mil habitantes tenham um SAMU, com uma ambulância de suporte básico, regulada por uma central de regulação médica. A central de regulação médica é acionada por meio do telefone 192 e esta é distribuída para cidades com mais de 400 mil habitantes ou por meio de acordos entre cidades com SAMUs regionais. Quanto ao recurso da ambulância de suporte avançado, o SAMU no Brasil é medicalizado, sendo recomendada pelo Ministério da Saúde a existência de uma ambulância para cada 400 mil habitantes, com tempo-resposta de até 20 minutos.

Em várias capitais e grandes cidades, o Corpo de Bombeiros dos Estados já tinha sistemas de resgate organizados, como o GSE do Rio de Janeiro, inclusive com ambulâncias medicalizadas, e o Resgate do Corpo de Bombeiros de São Paulo, com ambulâncias medicalizadas só na capital.

Com a criação do SAMU-192, os resgates do Corpo de Bombeiros-193 têm acionamentos muitas vezes duplicados, com consequente dispêndio desnecessário de recursos.

Importante ressaltar que as ambulâncias básicas do SAMU-192 têm tempo-resposta preconizado de 10 minutos, mas não contam com desfibriladores externos automáticos na maioria das viaturas, enquanto várias equipes de resgate do Corpo de Bombeiros de várias capitais apresentam tempo-resposta

médio de 7 minutos e contam com esse equipamento, inclusive em motos, para chegar com maior rapidez nas grandes cidades, como São Paulo, somando hoje mais de 200 desfibriladores em todo o Estado de São Paulo. Os bombeiros que utilizam motocicleta atendem em dupla, melhorando o tempo-resposta, tanto nos casos clínicos como de trauma.

A partir de 2009, o SAMU-Nacional também iniciou atendimento utilizando motocicletas equipadas com desfibriladores externos automáticos, tripuladas por técnicos de enfermagem, e desfibriladores convencionais, dirigidas por médicos. Essa iniciativa de ter médicos se deslocando em motos na cidade de São Paulo é recente e já traz bons resultados, com redução significativa do tempo-resposta no trânsito caótico da capital (Figura 3).

### LEGISLAÇÃO DO SAMU-NACIONAL

Somente em 2001, por meio da Portaria GM/MS nº 814<sup>8</sup>, de 1º de junho de 2001, têm início as primeiras diretrizes normalizando o atendimento pré-hospitalar no Brasil, que, além de atrasadas, com vários pontos polêmicos e incompletos, não foram seguidas pela maioria dos serviços que já praticavam esse tipo de atendimento. Em novembro de 2002, a Portaria nº 2048/GM revoga a portaria anterior e cria regras claras para o atendimento pré-hospitalar no Brasil, sendo adotado o modelo de influência do SAMU francês, com prazo de dois anos para os serviços se adaptarem. Embora o prazo de adaptação tenha se esgotado, poucos serviços se adequaram a essa portaria, inclusive utilizando medidas legais para não cumpri-la.

Para os profissionais que estão no pronto-socorro é fundamental conhecer as regras do atendimento pré-hospitalar, os tipos de ambulância, incluindo os pré-requisitos, funções e limitações de cada profissional envolvido no atendimento,



**Figura 3.** Motos do SAMU-São Paulo, tripuladas por médicos.

assim como o cenário do atendimento em situações adversas, com exposição a riscos e condições desfavoráveis limitando as ações de intervenção. O profissional do pronto-socorro, entendendo essas variáveis, poderá apresentar melhor relacionamento com a equipe de atendimento pré-hospitalar, extraindo dados importantes para a continuidade do atendimento da vítima e entendendo as limitações do atendimento inicial, evitando-se desentendimentos no inter-relacionamento das equipes.

### Regulação médica das urgências e emergências

De acordo com a Portaria nº 2048<sup>7</sup> e o Manual Técnico de Regulação do Ministério da Saúde<sup>9</sup>, a regulação médica das urgências deve ser baseada na implantação de suas Centrais de Regulação, que é o elemento ordenador e orientador dos Sistemas Estaduais de Urgência e Emergência. As Centrais devem ser estruturadas nos níveis estadual, regional e/ou municipal, organizando a relação entre os vários serviços, qualificando o fluxo dos pacientes no Sistema e gerando uma porta de comunicação aberta ao público em geral, por meio da qual os pedidos de socorro são recebidos, avaliados e hierarquizados. Essas regras devem ser seguidas por todos os serviços de atendimento pré-hospitalar, sejam privados, vinculados a concessionárias que prestam serviços em rodovias ou entidades militares.

Todos os agravos à saúde, sejam casos clínicos, traumas ou psiquiátricos, devem ter o atendimento garantido pelo Sistema por meio do telefone 192, que deve ser capaz de acolher a clientela, prestando-lhe atendimento e redirecionando-a para os locais adequados à continuidade do tratamento, suportado pelo trabalho integrado das Centrais de Regulação Médica de Urgências com outras Centrais de Regulação.

A regulação médica deverá ser exercida obrigatoriamente por médico com perfil adequado e capacitado para a função, que deve ser auxiliado por profissionais técnicos auxiliares de regulação médica (TARM).

Ao médico regulador devem ser oferecidos os meios necessários para o bom exercício de sua função, incluída toda a gama de respostas às urgências, com hierarquia resolutiva previamente definida e pactuada, com atribuição formal de responsabilidades.

As atribuições da Regulação Médica das Urgências e Emergências são de competência técnica do médico regulador, que se sintetiza em sua capacidade de “julgar”, discernindo o grau presumido de urgência e prioridade de cada caso, segundo as informações disponíveis, fazendo ainda o enlace entre os diversos níveis assistenciais do sistema, com o objetivo de dar a melhor resposta possível para as necessidades dos pacientes. Assim, o médico regulador deve:

1. julgar e decidir sobre a gravidade de um caso que lhe está sendo comunicado por rádio ou telefone, estabelecendo gravidade presumida;

2. enviar os recursos necessários ao atendimento, considerando necessidades e ofertas disponíveis;

3. monitorar e orientar o atendimento realizado por outro profissional de saúde habilitado (médico intervencionista, enfermeiro, técnico ou auxiliar de enfermagem), por profissional da área de segurança ou bombeiro militar (no limite das competências desses profissionais) ou ainda por leigo que se encontre no local da situação de urgência;

4. definir e acionar o serviço de destino do paciente, informando as condições e a previsão de chegada do paciente, sugerindo os meios necessários a seu acolhimento;

5. julgar a necessidade ou não do envio de meios móveis de atenção (em caso negativo, o médico deve explicar sua decisão e esclarecer o demandante do socorro quanto a outras medidas a serem adotadas, por meio de orientação ou conselho médico que permitam ao solicitante assumir cuidados ou buscá-los em local definido pelo médico regulador);

6. reconhecer que, como a atividade do médico regulador envolve o exercício da telemedicina, impõe-se a gravação contínua das comunicações, o correto preenchimento das fichas médicas de regulação, de atendimento médico e de enfermagem, e o seguimento de protocolos institucionais normatizados que definam os passos e as bases para a decisão do regulador;

7. estabelecer claramente, em protocolo de regulação, os limites do telefonista auxiliar de regulação médica, o qual não pode, em hipótese alguma, substituir a prerrogativa de decisão médica e seus desdobramentos, sob pena de responsabilização posterior do médico regulador;

8. definir e pactuar a implantação de protocolos de intervenção médica pré-hospitalar, garantindo perfeito entendimento entre o médico regulador e o intervencionista, quanto aos elementos de decisão e intervenção, objetividade nas comunicações e precisão nos encaminhamentos decorrentes;

9. monitorar o conjunto das missões de atendimento e as demandas pendentes;

10. registrar sistematicamente os dados das regulações e missões, pois, como frequentemente o médico regulador irá orientar o atendimento por radiotelefonia (sobretudo para os profissionais de enfermagem), os protocolos correspondentes deverão estar claramente constituídos e a autorização deverá estar assinada na ficha de regulação médica e no boletim/ficha de atendimento pré-hospitalar;

11. saber com exatidão as capacidades/habilidades de sua equipe, de forma a dominar as possibilidades de prescrição/orientação/intervenção e a fornecer dados que permitam viabi-

lizar programas de capacitação/revisão que qualifiquem/habilitem os intervenientes;

12. submeter-se a capacitação específica e habilitação formal para a função de regulador e acumular, também, capacidade e experiência na assistência médica em urgência, inclusive na intervenção do pré-hospitalar móvel;

13. participar de programa de educação continuada para suas tarefas;

14. velar para que todos os envolvidos na atenção pré-hospitalar observem, rigorosamente, a ética e o sigilo profissional, mesmo nas comunicações radiotelefônicas;

15. manter-se nos limites do sigilo e da ética médica ao atuar como porta-voz em situações de interesse público.

Ao médico regulador também compete tomar decisões gestoras sobre os meios disponíveis, devendo possuir delegação direta dos gestores municipais e estaduais para acionar tais meios, de acordo com seu julgamento.

Assim, o médico regulador deve:

1. decidir sobre qual recurso deverá ser mobilizado diante de cada caso, procurando, entre as disponibilidades, a resposta mais adequada a cada situação, advogando assim pela melhor resposta necessária a cada paciente, em cada situação sob seu julgamento;

2. decidir sobre o destino hospitalar ou ambulatorial dos pacientes atendidos no pré-hospitalar;

3. decidir os destinos hospitalares, não aceitando a inexistência de leitos vagos como argumento para não direcionar os pacientes para a melhor hierarquia disponível em termos de serviços de atenção de urgências, ou seja, garantir o atendimento nas urgências, mesmo nas situações em que inexistam leitos vagos para a internação de pacientes, a chamada “vaga zero” para internação (deverá decidir o destino do paciente baseado na planilha de hierarquias pactuada e disponível para a região e nas informações periodicamente atualizadas sobre as condições de atendimento nos serviços de urgência, exercendo as prerrogativas de sua autoridade para alocar os pacientes dentro do sistema regional, comunicando sua decisão aos médicos assistentes das portas de urgência);

4. controlar as portas de urgência, considerando o acesso a leitos como uma segunda etapa que envolverá a regulação médica das transferências inter-hospitalares, bem como das internações;

5. acionar planos de atenção a desastres que estejam pactuados com os outros interventores, diante de situações excepcionais, coordenando o conjunto da atenção médica de urgência;

6. requisitar recursos públicos e privados em situações excepcionais, com pagamento ou contrapartida *a posteriori*,

conforme pactuação a ser realizada com as autoridades competentes;

7. exercer a autoridade de regulação pública das urgências sobre a atenção pré-hospitalar móvel privada, sempre que esta necessitar conduzir pacientes ao setor público, sendo o pré-hospitalar privado responsabilizado pelo transporte e atenção do paciente até seu destino definitivo no Sistema;

8. contar com acesso às demais centrais do Complexo Regulador, de forma que possa ter as informações necessárias e o poder de dirigir os pacientes para os locais mais adequados, diante de suas necessidades.

O médico do pronto-socorro deve conhecer a função e a autoridade do médico regulador, cujo bom relacionamento garantirá o melhor atendimento dos pacientes encaminhados. Mesmo que seja necessário, o encaminhamento com o critério de vaga zero não deve ser encarado como medida punitiva e sim como uma medida necessária e mais adequada àquele paciente. O médico regulador deve fazer contatos no início de seu turno de plantão com o chefe de equipe dos hospitais referenciados e, quando possível ou necessário, visitar os prontos-socorros e salas de emergência para melhor entendimento e relacionamento. Lembramos que, em situações esporádicas, como catástrofes ou falta de recurso médico disponível, o médico regulador pode se dirigir ao local da ocorrência, prestando atendimento e fazendo a regulação médica do local, e, na sua ausência, todos os atendimentos deverão ser gravados por uma central.

#### **Classificação da ambulância e tripulação necessária de acordo com a Portaria nº 2048 do GM/MS<sup>7</sup>**

– Tipo A: veículo destinado ao transporte em decúbito horizontal de pacientes que não apresentem risco de vida, para remoções simples e de caráter eletivo. Tripulada apenas por motorista capacitado.

– Tipo B: veículo destinado ao transporte inter-hospitalar de pacientes com risco de morte conhecido e ao atendimento pré-hospitalar de pacientes com risco de morte desconhecido, não classificado com potencial de necessitar de intervenção médica no local e/ou durante transporte até o serviço de destino. Tripulada por motorista e um técnico ou auxiliar de enfermagem capacitado.

– Tipo C: veículo de atendimento de urgências pré-hospitalares de pacientes vítimas de acidentes ou pacientes em locais de difícil acesso, com equipamentos de salvamento (terrestre, aquático e em alturas). Tripulada por um motorista e dois profissionais treinados em salvamento.

– Tipo D – ambulância de suporte avançado: veículo destinado ao atendimento e transporte de pacientes de alto risco em emergências pré-hospitalares e/ou de transporte inter-hospitalar,

que necessitam de cuidados médicos intensivos. Deve contar com os equipamentos médicos necessários para essa função. Tripulada por motorista, um médico e um enfermeiro.

– Tipo E – aeronave de transporte médico: aeronave de asa fixa ou rotativa utilizada para transporte inter-hospitalar de pacientes e aeronave de asa rotativa para ações de resgate, dotada de equipamentos médicos homologados pelo Departamento de Aviação Civil. Tripulada por piloto, um médico e um enfermeiro.

– Tipo F – embarcação de transporte médico: veículo motorizado aquaviário, destinado ao transporte por via marítima ou fluvial, dotada de equipamentos médicos necessários ao atendimento de pacientes conforme sua gravidade. Tripulada de acordo com sua classificação, básica ou avançada.

– Veículos de intervenção rápida: esses veículos, também chamados de veículos leves, rápidos ou de ligação médica, são utilizados para transporte de médicos com equipamentos que possibilitem oferecer suporte avançado de vida nas ambulâncias dos tipos A, B, C e F. Tripulados por um médico e um enfermeiro.

#### **Etapas do atendimento pré-hospitalar**

– Acionamento: por meio de um chamado, na maioria das vezes telefônico, uma vítima de agravo à saúde pede ajuda, sendo atendida por um técnico auxiliar de regulação médica (TARM).

– Regulação: um médico regulador recebe a ligação do TARM e inicia o atendimento pelo telefone, presumindo a gravidade ou não.

– Despacho: o médico regulador despacha os recursos necessários.

– Atendimento local: ações necessárias para estabilização da vítima no local do atendimento; deve demorar o menor tempo possível (Figura 4).

– Regulação do hospital referência: o médico regulador, após interpretação dos dados da vítima passados pela equipe que a atendeu, verifica o melhor recurso e a disponibilidade de vaga, e determina o serviço a ser encaminhado, comunicando as condições da vítima e o tempo estimado da chegada ao hospital determinado.

– Entrega (*delivery*): passagem do caso pela equipe do atendimento pré-hospitalar para a equipe da emergência. Constitui uma das fases mais importantes, em que o bom inter-relacionamento das equipes favorece o atendimento do paciente, com fornecimento de informações importantes referentes ao atendimento, que, muitas vezes, podem influenciar o prognóstico da vítima e que não podem ser desprezadas.

– Recuperação de materiais e limpeza da viatura: após a entrega do paciente, a equipe de atendimento pré-hospitalar necessita se colocar à disposição o mais rápido possível, e



**Figura 4.** Atendimento no local – Suporte Avançado de Vida.

pode depender de liberação da maca e outros materiais antes de deixar o hospital em condições de realizar novo atendimento.

#### **IMPORTÂNCIA DO INTER-RELACIONAMENTO DAS EQUIPES DE ATENDIMENTO PRÉ-HOSPITALAR E PRONTO-SOCORRO EM TODAS AS FASES DO ATENDIMENTO**

No início de cada jornada de plantão, ao receber a ligação da Central de Regulação, o médico coordenador da equipe de pronto-socorro deverá informar a situação do hospital e possíveis restrições determinadas por falta de recursos humanos, material, equipamentos ou limitação de vagas. Dessa forma, o médico regulador poderá evitar transporte inadequado, com consequentes prejuízos à vítima e desgaste das equipes envolvidas. Lembrar que o socorro adequado significa “vítima certa para o hospital certo”.

Na primeira fase do atendimento, ou seja, no acionamento da Central de Regulação, poderá ser realizado um contato de alerta, a ser confirmado, de uma ou mais vítimas potencialmente graves para a equipe iniciar os preparativos (por exemplo, múltiplas vítimas).

Com a chegada da equipe de atendimento pré-hospitalar no local, há confirmação do número de vítimas e da gravidade, bem como distribuição e encaminhamento dessas vítimas para os hospitais, com estimativa do tempo de transporte. Nesse momento, devem ser tomadas providências como preparo da sala de emergência, macas para recepção de uma ou mais vítimas de forma adequada, comunicação com banco de sangue, sala de cirurgia e/ou hemodinâmica, leitos de terapia intensiva e outros recursos necessários. Esse preparo é extremamente importante, pois otimiza o atendimento e pode ser fundamental no prognóstico das vítimas. Esse contato pode-

rá ser realizado por meio de telefone ou rádio, sendo este último mais rápido e eficaz, podendo trazer atualizações da situação de forma mais rápida.

A entrega (*delivery*) é a fase do atendimento em que há maior inter-relacionamento das equipes e, sem dúvida, é a mais importante, pela necessidade de passagem de todos os dados para correlacionar a cena com possíveis lesões, nos casos de trauma, ou até mesmo dados do exame físico no local, que durante o transporte podem ter sido alterados. Deve ser informada a cinemática, com o mecanismo do trauma do veículo envolvido e as deformidades encontradas, uso ou não de equipamentos de segurança (cinto de segurança, *air bags*, capacete), descrição da posição que a vítima ocupava no veículo e como se encontrava no local (deambulando, ejetada, presa no interior do veículo).

Mais recentemente, os serviços de atendimento pré-hospitalar têm utilizado fotos digitais, que podem ser vistas pela equipe do pronto-socorro, valorizando assim a cinemática na procura por lesões correlacionadas com as deformidades.

O histórico e os antecedentes da vítima, informados por familiares ou pela própria vítima, devem ser anotados e informados à equipe de atendimento hospitalar, pois pode haver perda de consciência durante o transporte.

O exame clínico, com sinais vitais e exposição da vítima, também deve ser valorizado pelas equipes, pois pode determinar atendimento mais ágil e dirigido, além de constituir uma ferramenta útil nos casos de dúvidas geradas durante o atendimento do ponto de vista médico legal. É importante ressaltar que, nos casos clínicos, poderá haver detalhes importantes que devem ser informados e anotados, como em um atendimento de parada cardiorrespiratória: se foi presenciada ou não, tempo do acionamento e da chegada, emprego de manobras de ressuscitação até a chegada da equipe, ritmo inicial e tempo de parada, antecedentes patológicos e uso de medicamentos. Todos esses dados fornecidos de forma correta poderão auxiliar em decisões importantes pela equipe que recebe a vítima.

Na fase de recuperação de materiais e retorno da equipe de atendimento pré-hospitalar, alguns aspectos são muito importantes, pois uma ambulância fica impossibilitada de prestar novos atendimentos sem seu equipamento básico, como maca, monitores, respiradores e pranchas de imobilização. Todo o esforço da equipe de pronto-socorro deverá ser direcionado para agilizar e reduzir o tempo da equipe de atendimento pré-hospitalar na emergência. Lembramos que algumas medidas podem ser tomadas, como deixar pranchas reserva para substituição e deixar macas reservadas só para os serviços de atendimento pré-hospitalar, pois já há um parecer do Conselho Regional de Medicina de São Paulo classificando como falta ética o ato de “prender maca” do serviço de atendimento pré-hospitalar.<sup>10</sup>

Outro dado importante é que o conhecimento dos equipamentos do atendimento pré-hospitalar pelos membros da equipe da emergência pode evitar problemas, como cortar tirantes de uma prancha ou de um KED (colete de imobilização da coluna para retirada de vítimas na posição sentada), que trazem prejuízos enormes e desgaste do relacionamento entre equipes.

Depois de liberado o equipamento, a equipe de atendimento pré-hospitalar deve agilizar sua saída, pois também é frequente, após aproximação da equipe, haver retardo e tempo perdido na emergência. Tanto o chefe de equipe do pronto-socorro como o médico regulador devem estar atentos a abusos.

## CONCLUSÃO

O atendimento pré-hospitalar de emergências médicas, quando se trata de parada cardiorrespiratória, ainda tem um tempo-resposta médio superior ao recomendado pelas diretrizes de ressuscitação, e a chegada do desfibrilador deve ocorrer com tempo inferior a cinco minutos.<sup>11</sup> Nos Estados Unidos, com o SME descentralizado, e na Europa, com o acionamento do SAMU e bombeiros, esse tempo-resposta vem melhorando, mas ainda a sobrevida é muito baixa e sem registros animadores de melhora nos últimos anos. Temos que incentivar o uso de desfibriladores externos automáticos por equipes de segurança, como a polícia, além de acesso público a esses equipamentos em locais com concentração de pessoas, para que sejam operados por leigos treinados, bem como o emprego desses desfibriladores por equipes de suporte básico, o que ainda não é uma realidade no SAMU-Nacional.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Lopez SLB, Fernandes RJ. Uma breve revisão do atendimento pré-hospitalar. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1991; 32(4):381-7.
2. McSwain NE Jr. Prehospital care Napoleon to Mars: the surgeon's role. *J Am Coll Surg*. 2005;201(4):487-504.
3. New York Fire Department. History and heritage: history of fire service. [Accessed on 2010 Jan 20]. Available from: [http://www.nyc.gov/html/fdny/history/fire\\_service.shtml](http://www.nyc.gov/html/fdny/history/fire_service.shtml).
4. Farrington JD. Death in a ditch. *Bull Am Coll Surg*. 1957; 52:121-30.
5. Miami-Dade County. Fire Rescue Department. Medical Operational Manual. [Accessed on 2010 Jan 18]. Available from: <http://www.miamidade.gov/mdfr/faq-hiring.asp>.
6. Ministério da Saúde. Portaria 1864/GM, de 29 de setembro de 2003, institui o componente pré-hospitalar móvel da Política Nacional de Atenção às Urgências, por intermédio da implantação de Serviços de Atendimento Móvel de Urgência em municípios e regiões de todo o território brasileiro. (Central SAMU-192). [Acesso em 2010 jan 20]. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/gm/7192-1864?format=pdf>
7. Ministério da Saúde. Portaria 2048 do GM/MS, de 5 de novembro de 2002, regulamenta o Atendimento Pré-Hospitalar Móvel: atendimento de urgências e emergências. [Acesso em 2010 jan 18]. Disponível em: [http://www.portal.saude.gov.br/minuta\\_redes\\_urgencia.pdf](http://www.portal.saude.gov.br/minuta_redes_urgencia.pdf)
8. Ministério da Saúde. Portaria 814 GM/MS, de 1 de junho de 2001, determina as Diretrizes da Regulação Médica e das Normas dos Serviços de Atendimento Pré-hospitalar. [Acesso em 2010 jan 20]. Disponível em: <http://www.portal.saude.gov.br/portal/—/pdf>
9. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Normas e manuais técnicos. Brasília; 2006. [Normas e Manuais Técnicos - Série A].
10. Conselho Regional de Medicina. São Paulo. Consulta CRM nº 14-402/04. Ato de prender a maca: relator Dr. Renato Françoso Filho. São Paulo; 2004.
11. Timerman S, Gonzalez MMC, Mesquita ET, Marques FR, Ramires JAF, Quilici AP. Emergency medical services: Brazil. *Resuscitation*. 2006;70(3):356-9.

---

# SIMULAÇÃO COMO ESTRATÉGIA DE ENSINO NA GRADUAÇÃO MÉDICA

ANA PAULA QUILICI<sup>1</sup>, KAREN CRISTINE ABRÃO<sup>1</sup>, SERGIO TIMERMAN<sup>1</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2010;20(2):282-4  
RSCESP(72594)-1862

O interesse pela simulação como metodologia de ensino na área da saúde tem crescido nos últimos anos. Percebe-se um movimento importante de escolas de medicina interessadas na aplicação dessa estratégia, porém o conceito e a aplicabilidade de tais ferramentas ainda estão em fase de amadurecimento. O presente artigo tem a finalidade de apresentar os principais aspectos da simulação como estratégia de ensino na área da saúde. Tradicionalmente, o aspecto prático do aprendizado médico é obtido no contato com pacientes sob supervisão, o que possui limitações importantes, como a dificuldade de repetição e a segurança do paciente. A simulação traz diversas vantagens nesse aspecto, por criar um ambiente seguro para a prática de habilidades médicas pela primeira vez, sem o risco de ferir o paciente. Além disso, há a possibilidade de repetição e aperfeiçoamento, permitindo trabalhar simultaneamente habilidades cognitivas e psicomotoras e também os aspectos afetivos, tais como a ética e a postura profissional, a comunicação e a relação médico-paciente. Para que isso aconteça, é necessário um preparo adequado dos docentes. No entanto, nota-se grande foco na tecnologia envolvida na simulação e pequeno foco no treinamento e capacitação dos profissionais envolvidos. Com adequado treinamento docente e integração curricular, a simulação pode contribuir como valiosa estratégia para melhorar a formação dos futuros médicos, com o intuito final de aumentar a segurança para pacientes e profissionais.

**Descritores:** Educação médica. Simulação/métodos. Capacitação.

## SIMULATION AS A TEACHING STRATEGY IN MEDICAL SCHOOLS

Interest in clinical simulation as a teaching strategy in health-care education has increased in recent years. There has been great interest by medical schools in the use of this strategy; however, the concept and applicability of these tools are still under development. The present study is aimed at presenting the main aspects of simulation as a teaching strategy in health-care education. Traditionally, the clinical aspects of medical learning are obtained by means of contact with patients under supervision, which has important limitations, such as repetitions and patient safety. Simulation has a lot of advantages in this regard, as it creates a safe environment to practice clinical skills for the first time, without any risk of harming the patient. In addition, it is possible to repeat and improve, allowing the development of cognitive, psychomotor and emotional skills, such as ethics, professional attitude, communication and patient-doctor relationship. To accomplish this, adequate teacher training is required. However, there has been a significant focus on the technology related to clinical simulation with only a minor focus on the training and capacity building of the professionals involved in this process. With adequate teacher training and curricular integration, simulation can be a useful tool to improve the training of future doctors and therefore improving safety for patients and doctors.

**Descriptors:** Education, medical. Simulation/methods. Training.

---

<sup>1</sup> Centro de Simulação da Escola de Ciências da Saúde da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Ana Paula Quilici – Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 – 1º andar – sala 106 – Brás – São Paulo, SP – CEP 03164-000

---



O interesse pela simulação na área da saúde tem aumentado exponencialmente nos últimos anos. Diversas universidades constituíram ou estão constituindo seus chamados laboratórios de habilidades ou laboratórios de simulação; no entanto, a aplicação da simulação como estratégia de ensino na graduação, de maneira integrada ao currículo médico, ainda é incipiente no Brasil. Apesar desse interesse, pouco se divulga o amplo universo de aplicações da simulação e o porquê de ela ter se tornado tão importante na formação e capacitação profissionais.

Podemos encontrar na literatura diversas definições a respeito da simulação, como “técnica em que se utiliza um simulador, considerando-se simulador como um objeto ou representação parcial ou total de uma tarefa a ser aplicada”.<sup>1</sup> Ou ainda “Simulação é uma técnica – não uma tecnologia – para ampliar as experiências reais de situações clínicas, por meio de cenários dirigidos, que enfatizam os aspectos importantes do mundo real de uma maneira completamente interativa”.<sup>2</sup> Seja qual for a definição que adotemos, um fato é unânime: simulação é estratégia de ensino que propicia o treino de situações reais, por meio de simuladores, antes que se realize na prática profissional, diminuindo a exposição dos pacientes aos erros pela falta de treino.

Na área da saúde, o histórico de emprego consistente da simulação no ensino ainda é muito recente, mas outras carreiras já possuem vasta experiência em sua aplicação, como a aviação e o setor militar. É interessante observar que essas profissões possuem um paralelo com a medicina, por serem profissões complexas e de risco intrínseco, que muitas vezes necessitam de tomadas de decisão rápidas e durante situações de crise.

Foi apenas em 1960 que surgiram os primeiros simuladores voltados para a educação em saúde: Resusci Anne, um manequim para treinamento em ressuscitação cardiopulmonar, e Harvey, um manequim desenvolvido para treinar habilidades na ausculta cardíaca.<sup>3</sup> Como era de se esperar, as aplicações iniciais da simulação foram no treinamento de emergências médicas.

Em comparação com as outras áreas que adotam a simulação há mais tempo, a medicina apresenta maiores índices de falhas e erros, que podem levar a danos aos pacientes. Portanto, por que não adotar uma ferramenta já validada em outras áreas na melhoria da formação médica e da segurança profissional?

É fácil compreender as vantagens da simulação como técnica de ensino, quando se avaliam os princípios do processo de ensino-aprendizagem em adultos.<sup>4</sup> Na educação de adultos, devemos lembrar que estes possuem vivências prévias e convicções que precisam ser tomadas em consideração. Além disso, o adulto precisa compreender o sentido e a aplicação daquilo que está aprendendo.

O aspecto prático do aprendizado médico é tradicionalmente obtido por meio do contato com pacientes em situações clínicas sob supervisão e está sujeito a uma série de exigências

éticas e limitações técnicas.<sup>5</sup> Algumas dessas limitações são importantes, como a dificuldade de repetição, ponto importante para o treinamento. Além disso, algumas situações requerem atitudes e decisões rápidas, como o atendimento de emergências, limitando o ensino à demonstração e à observação.<sup>5</sup>

A simulação cria um ambiente seguro, em que o aluno pode praticar habilidades e competências médicas pela primeira vez sem o risco de ferir o paciente. Num ambiente seguro e controlado, o erro, que numa situação real representaria dano ao paciente e trauma psicológico ao aluno, converte-se em poderosa ferramenta de aprendizagem. O aprendizado a partir dos próprios erros e a possibilidade de repetição e aperfeiçoamento estão entre as mais valiosas características da estratégia de simulação. Outra grande virtude é que ela permite trabalhar simultaneamente habilidades cognitivas e psicomotoras e também os aspectos afetivos, tais como a ética e a postura profissional, a comunicação e a relação médico-paciente.

Além de excelente ferramenta de ensino, a simulação também constitui um bom método de avaliação. Não se pode considerar um currículo em que a simulação esteja presente apenas no ensino, mas também não se pode admitir que ela apareça apenas nas avaliações.<sup>6</sup>

Para que a simulação atinja todos os seus propósitos, é necessário preparo adequado daqueles que trabalharão com essa metodologia. O docente, instrutor ou facilitador da aprendizagem precisa conhecer as técnicas de abordagem dos alunos. Após a prática de uma habilidade específica, deve oferecer *feedback*. No caso de um cenário simulado, deve fazer a retroalimentação, buscando o conhecimento prévio, o resgate das habilidades psicomotoras envolvidas e também os aspectos afetivos que interferem nas ações tomadas. Deve ter cuidado ao abordar os erros cometidos pelos alunos, de maneira que estes não se transformem em motivo de vergonha ou frustração.<sup>4</sup> Há muitas técnicas para a discussão pós-cenário, também conhecidas como técnicas de *debriefing*, e nota-se que muitas universidades, apesar de possuírem estrutura de laboratórios de simulação, não possuem nenhum docente capacitado nessa metodologia.

Confunde-se, muitas vezes, a estratégia de simulação com a tecnologia e/ou infraestrutura a ela associadas, quais sejam: manequins e equipamentos, muitos deles extremamente avançados, que permitem a realização de complexos cenários, especialmente relacionados às emergências médicas. Mas a simulação é muito mais ampla que isso. A utilização de paciente estandardizado para simulação de uma consulta médica ou a comunicação de más notícias é um recurso que envolve pouca tecnologia, mas que pode ser extremamente valioso no ensino da graduação, quando se aplica o método de maneira adequada.<sup>5,7</sup>

Partindo desses princípios, nos restará ainda uma dúvida: simular funciona? Como comprovar que currículos que

utilizam a simulação como estratégia de ensino terão melhores resultados na formação dos futuros médicos? É ainda muito cedo para responder tal pergunta. É muito fácil demonstrar que professores e alunos se sentem confortáveis e veem grande aplicação nas ferramentas de simulação. A aprendizagem utilizando a simulação torna-se fácil, agradável e até mesmo divertida.<sup>4</sup> É fácil também demonstrar que alunos que foram treinados com simulação apresentam boa retenção do que foi aprendido em avaliações imediatas e a curto prazo.

Cooper e Taqueti<sup>3</sup> encontraram bons resultados em um estudo realizado em 1980 com 208 estudantes de medicina, os quais foram treinados diretamente com pacientes ou com o manequim Harvey. O grupo que treinou no manequim Harvey demonstrou melhor habilidade em executar corretamente as avaliações cardíacas que os alunos que aprenderam diretamente na cabeceira do leito, e os alunos que treinaram com o simulador foram unânimes em relatar sentimento de confiança em sua capacidade.<sup>3</sup>

Em nosso meio, a aplicabilidade da simulação foi avaliada para o ensino da semiologia ginecológica a alunos de medicina no currículo básico, tópico que tradicionalmente apresenta diversos entraves, tais como a exposição das pacientes a alunos ainda muito inexperientes. Foram entrevistados 52 alunos do segundo ano de medicina, expostos a sessões práticas utilizando manequins e cenários padronizados sobre semiologia ginecológica. A maioria dos alunos (79%) relatou sentir-se mais preparado para a realização do exame após as sessões de simulação.<sup>8</sup>

Recente estudo da Escola de Medicina de Harvard (Estados Unidos) apresentou os resultados da aplicação da estratégia de simulação durante 6 anos para os alunos de terceiro ano do curso médico. Antes de realizar um estágio de 12 semanas na área de clínica médica, os alunos tiveram oportunidade de realizar uma simulação de caso de infarto agudo do miocárdio. Após as 12 semanas, professores e alunos preencheram um questionário a respeito. Dos 327 alunos, 99% consideraram a simulação uma ferramenta válida para o aprendizado do tema, e cerca de 70% gostariam que houvesse mais sessões semelhantes. Foi interessante observar que apenas 47% dos alunos tiveram contato real com um paciente com infarto agudo do miocárdio e apenas 15% viram mais de um paciente com o quadro durante seu período de estágio. Dessa maneira, a simulação foi a única oportunidade de exposição e reflexão dos estudantes sobre aquele tipo de quadro para um número considerável de alunos do terceiro ano de medicina.<sup>9</sup>

No entanto, tais resultados ainda não foram validados em estudos de longo prazo e em ambientes não controlados. Mais difícil ainda é validar o efeito da aplicação de estratégias de en-

sino baseadas em simulação no dia a dia da prática profissional, buscando-se *endpoints* clínicos. Muitas universidades que aplicam a simulação em seus currículos estão desenvolvendo estudos e espera-se ter mais resultados a esse respeito nos próximos anos.

A simulação é uma realidade que não poderá ser ignorada pelas escolas médicas em suas reestruturações curriculares. Ela se tornará, cada vez mais, uma exigência de alunos, docentes e até mesmo dos pacientes em busca de mais segurança e ética em seu atendimento. No entanto, cada escola encontrará o melhor caminho para implementar essa metodologia, considerando sua estrutura curricular, infraestrutura, recursos técnicos e capacitação docente, de maneira que a simulação constitua uma estratégia de ensino sólida e complementar aos demais componentes curriculares, e nunca separada deles.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Pazin AF, Scarpelini S. Simulação: definição. *Medicina Ribeirão Preto*. 2007;40(2):162-6.
2. Gaba DM. The future vision of simulation in healthcare. *Qual Saf Health Care*. 2004;13 Suppl 1:i2-i10.
3. Cooper JB, Taqueti VR. A brief history of the development of mannequin simulators for clinical education and training. *Qual Saf Health Care*. 2004;13 Suppl 1:i11-i18.
4. Fanning RM, Gaba D. The role of debriefing in simulation based learning. *Simul Healthc*. 2007;2 (1):1-12.
5. Moreira DRM, Pazin AF. Simpósio: Didática II - Simulação *Medicina Ribeirão Preto*. 2007;40(2):171-9.
6. Smee S. ABC of learning and teaching in medicine: skill based assessment. *BMJ*. 2003;326:703-6.
7. Vozenilek J, Huff JS, Reznick M, Gordon JA. See one, do one, teach one: advanced technology in medical education. *Acad Emerg Med*. 2004;11(11):1149-54.
8. Abrão KC, Araújo MP, Gomes E, Quilici AP, Timerman S. Relato de experiência do emprego da simulação no ensino da semiologia ginecológica em um currículo integrado. In: XIV Congresso da Sociedade Paulista de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo - SOGESP. São Paulo, 24 a 27 junho; 2009. Anais. São Paulo: SOGESP; 2009.
9. Brim NM, Venkatan SK, Gordon JA, Alexander EK. Long term education impact of a simulator curriculum on medical student education in an internal medicine clerkship. *Simul Healthc*. 2010;5(2):75-81.

# Simpósios SOCESP

FIBRILAÇÃO ATRIAL E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

22, 23 e 24 de outubro de 2010  
Campos do Jordão - SP

Local: CENTRO DE CONVENÇÕES DÓRIA ASSOCIADOS  
Av. Macedo Soares, 499 - Vila Capivari  
Campos do Jordão / SP

Confira a programação no site:

[www.soces.org.br](http://www.soces.org.br)

Inscreva-se  
e garanta sua vaga!

# O Portal que cuida do coração de São Paulo

Conheça as vantagens de se associar.

Você poderá acessar as edições da Revista e do Jornal SOCESP.

Fique por dentro dos cursos e simpósios.



**Acesse!**

[www.socesp.org.br](http://www.socesp.org.br)