



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**JACQUELINE WACHLESKI**

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE MRP-8/14 CONFORME A  
APRESENTAÇÃO CLÍNICA E A EVOLUÇÃO PÓS-TRATAMENTO DA  
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

Porto Alegre (RS)

Setembro de 2013

**JACQUELINE WACHLESKI**

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE MRP-8/14 CONFORME A  
APRESENTAÇÃO CLÍNICA E A EVOLUÇÃO PÓS-TRATAMENTO DA  
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

**Professor Orientador:**

Dr. Alexandre do Canto Zago

Porto Alegre (RS)

Setembro de 2013

Wachleski, Jacqueline

Avaliação dos níveis séricos de MRP-8/14 conforme a apresentação clínica e evolução pós-tratamento da doença arterial coronariana / Jacqueline Wachleski. -- 2013.

53 f.

Orientador: Alexandre do Canto Zago.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. doença arterial coronariana. 2. inflamação. 3. MRP-8/14. 4. stent. I. do Canto Zago, Alexandre , orient. II. Título.

## **DEDICATÓRIA**

*Aos meus pais,  
Pela base de amor, respeito e honestidade.*

## AGRADECIMENTOS

*À Universidade Federal do Rio Grande do Sul pelo ensino gratuito e de qualidade.*

*Ao meu orientador Dr Alexandre do Canto Zago agradeço à oportunidade de compor este grupo. Sua orientação, apoio e amizade foram motivadores para a conclusão deste trabalho e por aumentar meu interesse quanto à pesquisa clínica.*

*Ao mestre e amigo Dr Alcides José Zago pela confiança e apoio. Seus ensinamentos profissionais e filosóficos foram fundamentais em minha formação.*

*Aos funcionários do Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Clinicas de Porto Alegre que desde a minha graduação sempre me acolheram com amizade e profissionalismo.*

*Aos funcionários da Hemodinâmica do Hospital Universitário ULBRA- Mãe de Deus pelo apoio e receptividade.*

*À Juliane Rossato pelo apoio, dedicação, ensinamentos bioquímicos e parceria de trabalho que foram fundamentais.*

*Ao amigo Marco Bortolini pelo trabalho e dedicação para tornar viável nosso projeto.*

*Ao Dr Bruno Matte, Dra Ana Krepsky e Dr Márcio Mossmann pelo apoio e auxílio durante o período de coletas.*

*À minha equipe de trabalho do Hospital Moinhos de Vento pelo profissionalismo, respeito e carinho.*

*À colega e amiga Maria Karolina Feijó pelo apoio e motivação.*

*À minha amiga Marliese Mello pela parceria em todas as horas.*

*À minha irmã e grande amiga Cláudia Wachleski, pelo amor e confiança.*

*À minha família pelo amor e apoio incondicionais.*

*Aos pacientes pela disponibilidade em contribuir para o avanço da pesquisa científica.*

*A todos que se fizeram presente, revisando, discutindo e contribuindo para crescimento e aprendizado durante a realização deste trabalho.*

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO

Tabela 1: Dados clínicos e medicações em uso dos indivíduos em estudo.....	37
Tabela 2: Fatores de risco para doença arterial coronariana e infarto agudo do miocárdio prévio.....	38
Figura 1: Níveis séricos de MRP-8/14 na primeira coleta sanguínea nos 5 grupos em estudo.....	39
Figura 2: Análise dos níveis séricos de MRP-8/14 em relação ao tempo de evolução ( $\Delta T$ ) do infarto agudo do miocárdio com supradesnível de ST.....	40
Figura 3: Níveis séricos de MRP-8/14 nos diferentes tempos de coleta pós-implante de stent nos grupos III, IV e V.....	40
Figura 4: Níveis séricos de MRP-8/14 número de vasos acometidos nos grupos III, IV e V .....	41
Figura 5: Níveis séricos de MRP-8/14 e o vaso tratado nos grupos III, IV e V .....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

DCV: Doença cardiovascular

DAC: Doença arterial coronariana

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

ICAM-1: Molécula de Adesão Intracelular

VCAM-1: Molécula de Adesão Celular Vascular

IL : Interleucina

GPI  $b\alpha$ : Glicosil fosfatidil inositol  $b\alpha$

GPVI  $b\alpha 2\beta 1$ : Glicoproteína VI  $b\alpha 2\beta 1$

SCA- Síndrome coronariana aguda

IAM: Infarto agudo do miocárdio

PCR : Proteína C reativa

ECG : Eletrocardiograma

BRE: Bloqueio de ramo esquerdo

CK – MB : Creatinofosfoquinase

TNF- $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$

CCL2: Ligante de quimiocina 2

MPC-1: Proteína quimiotática de monócitos -1

MPO – Mieloperoxidase

PAPP-A: Proteína do plasma A

SCA: Síndrome coronária aguda

IAM-CSST: Infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST

IAM-SSST: Infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST

MRP-8/14: Proteína mielóide relacionada 8/14

$\mu\text{g/mL}$ : Microgramas por mililitro

Mac 1  $\beta$  2: Moléculas de adesão celular 1  $\beta$  2

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

IMC: índice de massa corporal

Ca: Cálcio

ECA: Enzima conversora da angiotensina

ARAs: Antagonistas dos receptores

DAE: Descendente anterior esquerda

Dg: Diagonal

CD: Coronária direita

CX: Circunflexa

VP: Ventrículo posterior

DP: Descendente posterior

MMP: Metaloproteinase



## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1 - REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>10</b>
1.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA.....	10
1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA .....	13
1.2.1 ANGINA ESTÁVEL .....	13
1.2.2 ANGINA INSTÁVEL/INFARTO DO MIOCÁRDIO SEM SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST .....	14
1.2.3 INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST.....	14
1.3 ANGIOGRAFIA CORONÁRIA QUANTITATIVA .....	15
1.4 INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA.....	16
1.5 MARCADORES INFLAMATÓRIOS.....	16
1.6 REFERÊNCIAS.....	19
<b>CAPÍTULO 2 .....</b>	<b>23</b>
2.1 JUSTIFICATIVA.....	23
2.2 HIPÓTESE .....	24
2.3 OBJETIVOS .....	25
<b>CAPÍTULO 3 - ARTIGO .....</b>	<b>26</b>
RESUMO.....	27
RESUMO EM INGLÊS.....	29
INTRODUÇÃO .....	31
METODOLOGIA.....	32
RESULTADOS.....	36
REFERÊNCIAS.....	46
ANEXOS .....	49

## **CAPÍTULO 1 - REVISÃO DA LITERATURA**

### **1.1 Fisiopatologia da doença arterial coronariana**

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma das manifestações mais importantes da aterosclerose e representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo atual <sup>1,2</sup>. No Brasil este contexto não é diferente, mesmo havendo uma redução dos números de 1990 a 2009, principalmente nas regiões sul e sudeste e em indivíduos acima de 60 anos. As diferenças de desenvolvimento regional e desigualdade social proporcionam números e proporções distintas em nosso país. <sup>1,3,4</sup> DCV representam elevados custos para os sistemas de saúde e para a previdência social devido à mortalidade, invalidez precoce e controle permanente de fatores de risco associados (diabetes, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia). <sup>5</sup>

A doença arterial coronariana (DAC) tem representatividade fundamental nas DCV. Entre os principais fatores de risco associados à DAC podemos citar: idade avançada, história familiar de DCV, sexo masculino, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, obesidade, sedentarismo e diabetes. Alguns marcadores vêm sendo adicionados aos fatores de risco tradicionais, como é o caso da Proteína C Reativa, que possui valor prognóstico nas apresentações crônicas e agudas da DAC. <sup>1,6</sup>

O conceito da fisiopatologia da aterosclerose tem evoluído notavelmente. Há poucas décadas, a doença era atribuída apenas à deposição de lipídios na parede arterial associada a uma desordem metabólica. <sup>1,6</sup> O endotélio por sua vez era visto como uma barreira não trombogênica que separava o sangue da musculatura lisa, assim quando desnudo, seria o responsável pelo início da evolução trombótica com a adesão plaquetária, sem considerar possíveis disfunções desta monocamada. Os avanços da biologia e genética celular têm evidenciado a aterosclerose como um processo multifatorial. Fatores de risco associados como a dislipidemia, a hipertensão, hormônios vasoconstritores, produtos da glicoxidação juntamente com

a hiperglicemia, desencadeiam o mecanismo inflamatório, reconhecido atualmente como o principal componente fisiopatológico<sup>1,7-10</sup>

A placa aterosclerótica é composta por elementos do tecido conjuntivo, lipídios, células inflamatórias, células espumosas, endotélio e musculatura lisa. No núcleo encontram-se presentes partículas de LDL oxidadas e células espumosas, circundados por células da musculatura lisa. O acúmulo de células espumosas origina as estrias de gordura, presentes nos estágios iniciais da doença, que podem ser revertidas sem manifestações clínicas.<sup>6,11</sup> Células do sistema imunológico (linfócitos T, macrófagos e neutrófilos) infiltram-se na placa e localizam-se em maior proporção nas bordas do ateroma<sup>1,6,12</sup>. A capa fibrosa é rica em colágeno e elastina, bem como a matriz extracelular e é responsável pela manutenção da estabilidade da placa.

Células do sistema imunológico estão presentes em todas as fases da doença aterosclerótica: início, progressão e ativação do processo inflamatório, podendo ocasionar a instabilidade da placa e conseqüentemente avançar para quadros agudos.<sup>7,11,12</sup> A resposta inflamatória é responsável pelo complexo e rápido envio de “defesas inatas” contra infecções e lesões, muitos destes mediadores enviados são pré-estabelecidos, tratam-se de proteínas complementares e seus receptores na superfície celular. Por sua vez, estes receptores são responsáveis por desencadear o estímulo à produção de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios.<sup>9</sup>

Moléculas de adesão e citocinas quimiotáticas são responsáveis pela aderência de leucócitos circulantes na superfície interna da parede arterial, bem como pela transmigração leucocitária, que ocorre por diapedese.<sup>7</sup>

Estudos têm demonstrado que a hipercolesterolemia é responsável por ativar o endotélio em artérias de grande e médio calibre<sup>1</sup>. O LDL uma vez modificado pelo processo de oxidação resulta em partículas citotóxicas, provocando a ativação das células endoteliais<sup>1,13</sup>. O endotélio ativado produz uma série de moléculas de adesão, entre elas, ICAM-1, E-selectina, VCAM-1 e IL-8, esta última tem papel importante no recrutamento dos neutrófilos. O LDL oxidado possui propriedade quimiotática para os monócitos, podendo expandir a resposta inflamatória, estimulando a migração para a íntima e a diferenciação dos monócitos em macrófagos que possuem a função primordial de fagocitar o LDL oxidado e a conseqüente transformação em células espumosas.<sup>1,9,13</sup> Este mecanismo ocorre

principalmente em bifurcações arteriais cujo fluxo hemodinâmico apresenta-se em constante turbulência, fato que contribui para o chamado "*shear stress*" (estresse de cisalhamento).<sup>9</sup>

Em associação à ativação endotelial, plaquetas aderem à parede do vaso nos locais onde ocorre o evento, liberando um arsenal de potentes substâncias inflamatórias e mitogênicas, como a exposição de proteínas subendoteliais, o fator de Von Willebrand e o colágeno, que aderem as plaquetas através de seus receptores na superfície das mesmas (GPIb $\alpha$ , GPVI  $\alpha$ 2 $\beta$ 1) ocorrendo a ativação e a deposição na parede do vaso.<sup>9,14</sup> Essas alterações no fenótipo das células endoteliais promovem quimiotaxia, adesão e também a transmigração de monócitos no local da Inflamação.<sup>1</sup>

Visualizando as artérias coronárias em secções transversais através de métodos diagnósticos tais como o ultrassom intravascular e a angiotomografia, foi observado a expansão das placas ateroscleróticas para fora do vaso, ocasionando remodelamento positivo, demonstrando que o grau de estenose não está diretamente relacionado ao tamanho da placa<sup>2,7,15</sup>. Goldstein e colaboradores em um estudo angiográfico com 257 pacientes acometidos por infarto agudo do miocárdio (IAM) encontrou em 40% dos casos uma segunda placa vulnerável, não responsável pelo evento agudo naquele momento<sup>16</sup>. Estudos evidenciaram que não são as placas com estenoses maiores (>70%) as que levam ao desencadeamento de síndromes coronárias agudas<sup>15,17</sup>.

A instabilização de placas que não possuem maior grau estenótico, colabora para a busca pelo entendimento dos inúmeros fatores que levam a este processo silencioso com desfechos agudos. A ruptura e a exposição da placa aterosclerótica nos quadros agudos, como a síndrome coronariana aguda (SCA) e o IAM, ocorrem nos locais onde o endotélio é ativado, e a consequente resposta inflamatória inata ativa as células do núcleo da placa, tornando a estrutura fina e vulnerável.<sup>1,6,18</sup> Expressiva atividade inflamatória de monócitos, macrófagos e Linfócitos T e assim como mediadores inflamatórios encontram-se presentes na porção adjacente a ruptura da placa. Estudos realizados em cortes histológicos de placas ateroscleróticas em pacientes com óbito por IAM evidenciaram a presença de macrófagos e linfócitos T, em material de imediata ruptura ou erosão superficial da placa, demonstrando a presença do mecanismo inflamatório e a consequente instabilização da placa<sup>19-21</sup>.

## 1.2 Manifestações clínicas da doença arterial coronariana

Angina de peito, como síndrome clínica, caracteriza-se por dor ou desconforto nas regiões do tórax, epigástrico, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores. Comumente apresenta-se em indivíduos acometidos por DAC, com comprometimento de pelo menos uma artéria epicárdica, podendo ocorrer em quadros com coronárias isentas de lesões ateroscleróticas, porém apresentando espasmo do vaso ou disfunção endotelial.

A angina ocorre quando existe uma isquemia miocárdica regional ocasionada pelo desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio no miocárdio.<sup>2,22</sup>A Sociedade de Cardiologia Canadense estabelece a seguinte graduação para a angina:

Classe I - Atividade física habitual, como caminhar, subir escadas, não provoca angina. Ocorre com esforços físicos prolongados e intensos.

Classe II - Discreta limitação para atividades habituais, ocorre ao caminhar ou subir escadas rapidamente, caminhar em aclives, caminhar ou subir escadas após refeições, ou no frio ou sob estresse emocional, ou apenas durante poucas horas após o despertar. Ocorre após caminhar dois quarteirões planos ou subir mais de um lance de escada em condições normais.

Classe III - Limitação com atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar um quarteirão plano ou subir um lance de escada.

Classe IV - Incapacidade de realizar qualquer atividade habitual sem desconforto - os sintomas anginosos podem estar presentes no repouso.

### 1.2.1 Angina estável

A angina estável crônica tem como característica principal o desconforto induzido pelo estresse emocional e ou atividade física, bem como a reversibilidade completa e a repetição dos sintomas ao longo do tempo (meses ou anos). Os sintomas são aliviados pelo repouso ou nitrato sublingual.<sup>2</sup>

Este quadro crônico está associado com placas ateroscleróticas com remodelamento positivo, capa fibrosa espessa e ampla presença de células musculares lisas, garantindo a propriedade de estabilização<sup>2</sup>.

### **1.2.2 Angina instável/infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST**

Angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST constituem duas condições de síndrome coronariana aguda onde um trombo (trombose), originado pela instabilidade e ruptura da placa aterosclerótica, oclui parcialmente a luz do vaso. Não ocorre a elevação do segmento ST no eletrocardiograma e o diferencial entre as duas apresentações clínicas constitui na elevação de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica, os mais sensíveis como a troponina, embasam critérios de diagnóstico e pior prognóstico<sup>18,23-25</sup>.

Troponinas T e I são expressas em altas concentrações exclusivamente pelo miocárdio, são moléculas grandes, que apenas extravasam das células cardíacas na ocorrência de dano irreparável<sup>26</sup>.

Síndromes coronarianas agudas ocorrem em até 70% dos casos devido a instabilização e ruptura da placa aterosclerótica. Este quadro foi caracterizado por placas que apresentam um maior núcleo necrótico, a escassa presença de células musculares lisas e por vez, uma capa fibrosa fina, com espessura nas proximidades do local de ruptura é <65 µm. Assim, a placa torna-se vulnerável, ocorrendo a exposição do fator tecidual, a ativação plaquetária e a infiltração de macrófagos e linfócitos.<sup>19,20,27</sup> Neste contexto é desencadeado a formação de trombose intracoronária, ocluindo parcialmente a luz do vaso.

### **1.2.3 Infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST**

O IAM pode ser definido como a morte das células miocárdicas em consequência de isquemia prolongada, a completa necrose destas células ocorre em pelo menos 2 a 4 horas, variável decorrente da possibilidade de circulação colateral irrigando a zona de isquemia, oclusão coronária intermitente ou a sensibilidade dos miócitos à isquemia (busca individual por oxigenação e nutrientes).

Pode ser diagnosticado pelo preenchimento de pelo menos 2 dos 3 critérios abaixo descritos:

1. Características clínicas: cerca de 75 - 80% dos pacientes apresentam dor torácica, geralmente prolongada e intensa, com duração superior a 20 minutos. Pode ter como fator desencadeante a atividade física ou estresse emocional, ou

mesmo ser desencadeada em repouso, podendo ocorrer alívio com o uso de nitratos ou repouso<sup>18,26</sup>.

2. Alterações eletrocardiográficas: o eletrocardiograma (ECG) é o marco definidor da estratégia terapêutica mediante elevação do segmento ST >1mm em derivações contínuas no plano frontal (especificidade de 91% e sensibilidade de 46%), bloqueio de ramo esquerdo (BRE) novo, supradesnível do segmento ST >2mm em derivações precordiais e desenvolvimento de ondas Q patológicas. A sensibilidade do método é aumentada quando é realizado seriadamente nas primeiras horas.

3. Marcadores bioquímicos para necrose miocárdica: a necrose miocárdica ocasiona a liberação de proteínas estruturais do interstício cardíaco, bem como macromoléculas intracelulares.<sup>18-26</sup> Marcadores bioquímicos também são úteis para a definição do diagnóstico, porém na apresentação de supradesnível do segmento ST não devem ser utilizadas para direcionar a conduta terapêutica. Em quadros clínicos agudos ocorre a elevação das enzimas CK-MB total (4-6 horas), CK-MB massa (3-6 horas), Mioglobina (1-2 horas), bem como as troponinas (4-8 horas, proteínas presentes exclusivamente nos filamentos finos do músculo estriado cardíaco, apresentam elevação entre. A característica de exclusividade do músculo cardíaco configurou a troponina como biomarcador de primeira escolha.<sup>26</sup>

### **1.3 Angiografia coronária quantitativa**

A angiografia coronariana quantitativa, método evolutivo de um diagnóstico de imagem inicial, onde a interpretação era realizada através de critérios pessoais e subjetivos pela experiência de cada operador. Possibilita a avaliação segura da gravidade e extensão da DAC, através da quantificação objetiva, medindo o diâmetro de referência coronário (medida do segmento isento de aterosclerose). As lesões coronarianas são significativas quando há obstrução de uma ou mais artérias epicárdicas, com no mínimo 70% de estenose e/ou tronco de coronária esquerda com no mínimo 50%. O método também permite detectar uma minoria de pacientes com sintomas de angina estável sem obstruções.

## 1.4 Intervenção coronária percutânea

A intervenção coronária percutânea (ICP) consiste na desobstrução mecânica da artéria coronária acometida por uma placa aterosclerótica com remodelamento negativo. Evidências demonstram que essa técnica terapêutica proporcionou a redução dos sintomas em pacientes coronariopatas crônicos, a redução da mortalidade no infarto do miocárdio com supradesnível de ST e em pacientes com síndromes coronarianas agudas sem elevação do segmento ST.<sup>28,29</sup>

Associado a terapêutica do implante dos stents coronários, ocorre a reestenose intra-stent de 7 a 37% dos casos. Ainda que seja eliminado qualquer remodelamento negativo, o dano causado à parede vascular é acompanhado da hiperplasia neointimal, causa importante reobstrução na luz do vaso, que é dependente quadro clínico do paciente e da característica da lesão.<sup>30,31</sup> Os stents eluídos em drogas inibidoras da proliferação neointimal proporcionaram um avanço neste contexto, reduzindo significativamente a reestenose quando comparados ao implante de stents convencionais.<sup>32</sup>

Marcadores sistêmicos de inflamação também são apontados como preditores de reestenose após intervenção coronária percutânea. Pacientes com angina estável e níveis séricos baixos de proteína-C reativa (PCR) em condições basais submetidos ao implante de stent apresentam aumento transitório dos níveis de PCR, os quais retornam aos níveis basais em 48 a 72 horas. Níveis séricos de PCR persistentemente elevados após a intervenção coronária percutânea estão associados com reestenose clínica e angiográfica.<sup>33</sup>

## 1.5 Marcadores inflamatórios

Mecanismos inflamatórios e a consequente resposta imunológica são o alvo comum de vários estudos. Moléculas de adesão, resposta leucocitária, citocinas e quimiocinas,<sup>1,9,12</sup> participam deste processo e são reportados como marcadores potencialmente úteis da evolução da aterogênese, bem como preditores de eventos clínicos cardiovasculares.



As citocinas e quimiocinas participam com papel fundamental, induzindo a expressão as moléculas de adesão, a quimiotaxia de células inflamatórias, a produção de proteínas de fase aguda, bem como a proliferação de células musculares lisas. Algumas são envolvidas fundamentalmente nas primeiras fases da resposta inflamatória, a IL-1, a IL6, IL8 e CCL2/ MCP-1. A IL6, a PCR e as moléculas de adesão (ICAM-1) são marcadores potenciais para a aterosclerose. A PCR é um marcador já estabelecido mediante pacientes com SCA e doença isquêmica crônica, fornecendo valor prognóstico para os fatores de risco associados<sup>1,6,9,34,35</sup>.

A mieloperoxidase (MPO), uma enzima derivada de leucócitos que catalisa a formação de oxidantes reativos, apresentou-se aumentada em pacientes com DAC estável e SCA, porém estudos recentes demonstraram alteração de seus resultados quando a administração terapêutica de heparina.<sup>36</sup> Outro marcador, a proteína do plasma A (PAPP-A), uma protease produzida por fibroblastos, osteoblastos e células da musculatura lisa, foi relatada por alguns estudos, tendo seus níveis elevados em placas instáveis.<sup>36,37</sup>

Um estudo multicêntrico realizado por Schaub e colaboradores avaliou 398 pacientes com dor torácica e troponina elevada, realizando a dosagem de quatro marcadores: MPO, MRP-8/14, PAPP-A e PCR. Na análise observou-se que os quatro marcadores apresentaram níveis elevados em pacientes com IAM quando comparados com pacientes em quadros estáveis, porém somente MRP-8/14 apresentou resultados significativos quando comparados com pacientes em IAM-CSST e IAM-SSST ( $p=0.02$ ).<sup>36</sup>

MRP-8/14 são proteínas ligantes do cálcio, S100A8 e S100A9, secretadas por neutrófilos, monócitos e macrófagos.<sup>38,39</sup> Estas proteínas foram denominadas MRP8 e MRP14, visto que são expressas por células da linhagem mielóide, designando seu peso molecular. O complexo das duas proteínas é chamado de calprotectina.

Assim, calprotectina é um heterodímero que possui como característica a presença de sítios ligantes de cálcio, está diretamente envolvida com a sinalização cálcio dependente, a diferenciação celular, a progressão do ciclo celular e interações com a membrana do citoesqueleto.

MRP-8/14 é encontrada em pacientes com doenças inflamatórias como fibrose cística, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn, na doença e inflamação das articulações como artrite reumatóide e tuberculose ativa. Seus níveis séricos normais em humanos são de 0,5 a 3  $\mu\text{g/mL}$ .<sup>5, 6, 9,11</sup>

A ligação de MRP-8/14 ao endotélio induz uma resposta inflamatória e trombogênica pelo aumento da transcrição de quimiocinas pró- inflamatórias e moléculas de adesão. Esse processo reduz a expressão de células proteicas de junção e células envolvendo a integridade da monocamada.<sup>9, 13, 16,17.</sup> A ativação da fagocitose e a formação do complexo MRP-8/14 permite que este seja translocado para o citoesqueleto e membrana plasmática, onde é secretada. Esse processo ocorre precocemente durante a diapedese e interação da expressão de MRP-8/14 pelos neutrófilos e monócitos com o endotélio.<sup>11, 13,17</sup>

Foi demonstrado que a proteína S100A9/MRP-14 age seletivamente na exsudação leucocitária, estimulando a adesão dos neutrófilos ao endotélio vascular via molécula de adesão Mac1 $\beta$ 2. MRP-8/14 reflete a ativação fagocitária e o recrutamento, estando envolvido na ruptura da placa e apresentando-se simultaneamente no sangue e no aterotrombo do local da oclusão coronariana.<sup>4, 9, 12,15</sup>

Estudos demonstraram que níveis elevados deste marcador estão associados ao primeiro evento cardiovascular em indivíduos saudáveis, bem como pior prognóstico em pacientes com SCA<sup>39,40</sup>. Vora e colaboradores realizaram um estudo onde dosou os níveis séricos deste biomarcador em pacientes com dor torácica não traumática sob investigação. Pacientes com IAM apresentaram níveis mais elevados de MRP-8/14 em comparação com pacientes que apresentavam dor torácica de origem não cardíaca ( $p < 0, 001$ ), porém o desempenho geral do MRP-8/14 foi fraco: sensibilidade de 28% (IC 95% 20-38), especificidade de 82% (78-86), valor preditivo positivo de 36% (26-47) e valor preditivo negativo de 77% (72-81).<sup>40</sup>

Altwegg e colaboradores demonstraram que trombos coronarianos contêm significativas quantidades de MRP- 8/14, bem como níveis de MRP-8/14 locais e sistêmicos foram maiores em pacientes com SCA, em comparação com controles. MRP-8/14 parece ser produzida no local oclusão coronariana, mas também conduz a um aumento significativo nos níveis plasmáticos.<sup>41</sup>

Demonstrado estes aspectos do perfil inflamatório do heterodímero MRP-8/14, e dos estudos que trazem a associação com a predição de eventos cardiovasculares primários e maior gravidade da apresentação clínica da DAC, a mensuração do MRP-8/14 como marcador inflamatório pode ter valor preditivo adicional no que diz respeito a investigação da DAC.

## 1.6 Referências

1. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(16):1685-1695.
2. Abrams J. Chronic Stable Angina. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(24):2524-2533.
3. Mansur AdP, Lopes AIA, Favarato D, Avakian SD, César LAM, Ramires JAF. Transição epidemiológica da mortalidade por doenças circulatórias no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009;93:506-510.
4. Mansur AdP, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2012;99:755-761.
5. DATASUS. Informações de Saúde-Epidemiológicas e Morbidade. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/>. Accessed 05/08/2013.
6. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-874.
7. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-3488.
8. Davì G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(24):2482-2494.
9. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Atherothrombosis LTNo. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-2138.
10. Zakyntinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *Journal of Cardiology*. 2009;53(3):317-333.
11. Jaffer FA, Libby P, Weissleder R. Molecular imaging of cardiovascular disease. *Circulation*. 2007;116(9):1052-1061.
12. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(7):508-519.
13. Groyer E, Caligiuri G, Laschet-Khallou J, Nicoletti A. [Immunological aspects of atherosclerosis]. *Presse Med*. 2006;35(3 Pt 2):475-486.

14. Falcão FJ, Carvalho L, Chan M, Alves CM, Carvalho AC, Caixeta AM. P2Y12 platelet receptors: importance in percutaneous coronary intervention. *Arq Bras Cardiol.* 2013.
15. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(9):882-884.
16. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple Complex Coronary Plaques in Patients with Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine.* 2000;343(13):915-922.
17. Nissen SE. Pathobiology, not angiography, should guide management in acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction: The non-interventionist's perspective. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;41(4, Supplement):S103-S112.
18. Avezum A, Feldman A, Carvalho ACC. IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93:e179- e264.
19. Vanderwal AC, Becker AE, Vanderloos CM, Das PK. SITE OF INTIMAL RUPTURE OR EROSION OF THROMBOSED CORONARY ATHEROSCLEROTIC PLAQUES IS CHARACTERIZED BY AN INFLAMMATORY PROCESS IRRESPECTIVE OF THE DOMINANT PLAQUE MORPHOLOGY. *Circulation.* 1994;89(1):36-44.
20. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of Vulnerable/Unstable Plaque. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2010;30(7):1282-1292.
21. Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology.* 2005;45(10):1585-1593.
22. Sheridan PJ, Crossman DC. Critical review of unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *Postgraduate Medical Journal.* 2002;78(926):717-726.
23. Packard RRS, Libby P. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. *Clinical Chemistry.* 2008;54(1):24-38.
24. 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. *New England Journal of Medicine.* 2002;347(20):1557-1565.

25. Senter S, Francis GS. A new, precise definition of acute myocardial infarction. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2009;76(3):159-166.
26. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1581-1598.
27. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4, Supplement):S15-S22.
28. Kastritsis DG, Ioannidis JPA. Percutaneous Coronary Intervention Versus Conservative Therapy in Nonacute Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Circulation*. 2005;111(22):2906-2912.
29. Committee M, Braunwald E, Antman EM, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2000;102(10):1193-1209.
30. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, et al. Restenosis Rates in Diabetic Patients: A Comparison of Coronary Stenting and Balloon Angioplasty in Native Coronary Vessels. *Circulation*. 1997;96(5):1454-1460.
31. Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: A volumetric intravascular ultrasound analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(3):720-724.
32. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and Long-Term Outcomes With Drug-Eluting and Bare-Metal Coronary Stents: A Mixed-Treatment Comparison Analysis of 117 762 Patient-Years of Follow-Up From Randomized Trials. *Circulation*. 2012;125(23):2873-2891.
33. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *The American Journal of Cardiology*. 1998;82(4):515-518.
34. Heistad DD. Unstable Coronary-Artery Plaques. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(24):2285-2287.
35. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4, Supplement):S37-S42.

36. Schaub N, Reichlin T, Meune C, et al. Markers of Plaque Instability in the Early Diagnosis and Risk Stratification of Acute Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry*. 2012;58(1):246-256.
37. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A as a Marker of Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(14):1022-1029.
38. Croce K, Gao HY, Wang YM, et al. MRP-8/ 14 is Critical for the Biological Response to Vascular Injury. *Circulation*.118(18):S414-S414.
39. Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD, et al. Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113(19):2278-2284.
40. Vora A, Bonaca M, Ruff C, et al. Diagnostic evaluation of the MRP-8/ 14 for the emergency assessment of chest pain. *A Journal for Translation, Application and Therapeutics in Thrombosis and Vascular Science*.34(2):229-234.
41. Altwegg LA, Neidhart M, Hersberger M, et al. Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28(8):941-948.

## **CAPÍTULO 2**

### **2.1 Justificativa**

O processo inflamatório e a consequente resposta imunológica são apontados como a chave para a formação e a instabilização de placas ateromatosas. Há vários elementos que ainda necessitam de investigação para a compreensão do complexo mecanismo fisiopatológico que envolve a formação, instabilização e cicatrização das placas ateromatosas. A calprotectina MRP-8/14 foi identificada junto à infiltração de células inflamatórias no endotélio vascular, assim os resultados deste estudo poderão colaborar para a melhor compreensão do comportamento e função desta proteína inflamatória e, conseqüentemente, para avaliar seu potencial como marcador de eventos cardiovasculares primários e de prognóstico clínico.

## **2.2 Hipótese**

O MRP-8/14 apresenta níveis séricos diferenciados conforme a apresentação clínica e a evolução da DAC após o tratamento da lesão-alvo com implante de stent.



### **2.3 Objetivos**

Avaliar a relação dos níveis séricos de MRP-8/14 com a apresentação clínica e com a evolução da DAC após o tratamento da lesão-alvo com implante de stent.

**CAPÍTULO 3 – ARTIGO ORIGINAL**

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE MRP-8/14 CONFORME A  
APRESENTAÇÃO CLÍNICA E A EVOLUÇÃO PÓS-TRATAMENTO DA  
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

**JACQUELINE WACHLESKI**

**Professor Orientador:**

Dr. Alexandre do Canto Zago

**2013**

## RESUMO

**Introdução:** A doença arterial coronariana constitui uma das maiores causas de morbidade e mortalidade no mundo atual. O mecanismo inflamatório exerce papel fundamental sobre a aterogênese e as formas de apresentação da doença arterial coronariana (DAC). O MRP-8/14 é uma proteína inflamatória que possui importante função na interação dos leucócitos com o endotélio, demonstrando ser um potencial biomarcador na DAC.

**Objetivo:** Avaliar a relação dos níveis séricos de MRP-8/14 com a apresentação clínica e com a evolução da DAC após o tratamento da lesão-alvo com implante de stent.

**Metodologia:** Este estudo avaliou os níveis séricos de 95 pacientes divididos em 5 grupos: (1) grupo I - controle (indivíduos hígidos); (2) grupo II - lesões leve a moderada, ou seja, lesões obstrutivas entre 20% e 50% em 1 ou mais artérias coronárias; (3) grupo III - angina estável e lesão  $\geq 50\%$  em 1 ou mais artérias coronárias; (4) grupo IV - síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST [angina instável e IAM sem supradesnível do segmento ST (IAM-SSST)]; e (5) grupo V- síndrome coronariana aguda e supradesnível do segmento ST [IAM com supradesnível do segmento ST (IAM-SSST)], nas primeiras 12 horas de início dos sintomas. Os indivíduos dos grupos I e II foram submetidos à uma única coleta sanguínea, enquanto os pacientes dos grupos III, IV e V foram submetidos a uma coleta sanguínea imediatamente antes da intervenção coronária percutânea com implante de stent seguida de coletas sanguíneas seriadas em 6, 18 e 48 horas e em 7 dias após o implante de stent.

**Resultados:** A análise comparativa dos níveis séricos de MRP- 8/14 na primeira coleta entre os 5 grupos em estudo evidenciou diferença estatisticamente significativa do grupo I (controle) em relação aos demais grupos [grupo I=  $0,11 \pm 0,10 \mu\text{g/mL}$  vs grupo II=  $0,50 \pm 0,13 \mu\text{g/mL}$ ; grupo III=  $1,83 \pm 0,70 \mu\text{g/mL}$ ; grupo IV=  $3,66 \pm 1,81 \mu\text{g/mL}$ ; e grupo V=  $3,54 \pm 1,52 \mu\text{g/mL}$ ;  $p < 0,001$ ]. Também houve diferença estatisticamente significativa do grupo II em comparação aos grupos III, IV e V ( $p < 0,001$ ); e do grupo III em relação aos grupos IV ( $p = 0,045$ ) e V ( $p = 0,002$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparados os grupos IV e V ( $p = 1,00$ ). Quanto à evolução da DAC pós-implante de stent, não houve diferença estatisticamente significativa dos níveis séricos de MRP-8/14 entre as coletas

seriadas nos grupos analisados (III, IV e V). A análise dos níveis séricos de MRP-8/14 em relação ao tempo de evolução do IAM-CSST (grupo V) não evidenciou diferença estatisticamente significativa ( $p=0,685$ ), mesmo quando comparados os pacientes com tempo de evolução do IAM-CSST inferior a 3 horas com os pacientes com tempo de evolução do IAM-CSST compreendido entre 3 e 12 horas ( $p=0,492$ ).

**Conclusões:** Os níveis séricos de MRP-8/14 apresentam-se progressivamente elevados conforme a gravidade da DAC e permanecem continuamente elevados mesmo após o tratamento da lesão-alvo com implante de stent por pelo menos 7 dias. O MRP-8/14 também apresenta-se como um potencial biomarcador precoce do infarto agudo do miocárdio.

**Palavras Chave:** doença arterial coronariana, inflamação, MRP-8/14, stent

## ABSTRACT

**Introduction:** The coronary artery disease is a major cause of morbidity and mortality nowadays in the world. The inflammatory mechanism plays a fundamental role in atherogenesis as well as in the coronary artery disease (CAD) presentation. MRP-8/14 is an inflammatory protein that has an important function in the leukocyte-endothelial cell interaction, showing to be a potential biomarker for CAD.

**Objective:** Assess the relation between the serum levels of MRP-8/14 and the CAD clinical presentation and evolution after treating the target lesion with stent deployment.

**Methodology:** This study assessed the serum levels of 95 patients divided into 5 groups: (1) group I – control (healthy individuals); (2) group II – mild-to-moderate lesions, that is, obstructive lesions between 20% and 50% in 1 or more coronary arteries; (3) group III – stable angina and lesion  $\geq 50\%$  in 1 or more coronary arteries; (4) group IV – acute coronary syndrome without ST segment elevation [unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)]; and group V – acute coronary syndrome with ST segment elevation [ST segment elevation myocardial infarction (STEMI)] within the first 12 hours of symptom onset. A single blood sample was collected from the individuals from groups I and II, while in patients from groups III, IV and V blood samples were collected immediately before percutaneous coronary intervention with stent deployment followed by serial blood samples collected 6, 18, and 48 hours and 7 days after stent deployment.

**Results:** The comparative analysis of the serum levels of MRP-8/14 in the first blood sample collection between the 5 groups under study showed a statistically significant difference in group I (control) with relation to the other groups [group I =  $0.11 \pm 0.10 \mu\text{g/mL}$  vs. group II =  $0.50 \pm 0.13 \mu\text{g/mL}$ ; group III =  $1.83 \pm 0.70 \mu\text{g/mL}$ ; group IV =  $3.66 \pm 1.81 \mu\text{g/mL}$ ; and group V =  $3.54 \pm 1.52 \mu\text{g/mL}$ ;  $p < 0.001$ ]. There was also a statistically significant difference in group II compared to groups III, IV, and V ( $p < 0.001$ ); and in group III with relation to groups IV ( $p < 0.045$ ) and V ( $p < 0.002$ ). There was no statistically significant difference between groups IV and V when compared ( $p = 1.00$ ). Regarding CAD evolution after stent deployment, there was no statistically significant difference in the serum levels of MRP-8/14 between the serial samples in the analyzed groups (III, IV, and V). The analysis of MRP-8/14 levels in

relation to STEMI evolution over time did not evidence statistically significant difference ( $p=0.685$ ), even when patients with STEMI within 3 hours after onset of symptoms were compared with patients with STEMI between 3 and 12 hours after onset of symptoms ( $p= 0,492$ ).

**Conclusions:** The serum levels of MRP-8/14 show to be progressively increased according to CAD severity and remain continuously increased even after target lesion treatment with stent deployment for at least 7 days. MRP-8/14 also shows to be a potential early biomarker for acute myocardial infarction.

**Key words:** coronary artery disease, inflammation, MRP-8/14, stent

## Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) constitui uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo atual.<sup>1-3</sup> O conceito de aterosclerose, antes limitado à deposição de lipídios na parede arterial associada a uma desordem metabólica, foi ampliado.<sup>1,4</sup> Os avanços da biologia e genética celular tem revelado a aterosclerose como um processo multifatorial complexo, no qual o mecanismo inflamatório é reconhecido como fundamental em todas as apresentações clínicas da doença. Células do sistema imunológico estão presentes na fase inicial e durante a progressão da DAC, podendo ocasionar a instabilidade da placa ateromatosa e, conseqüentemente, determinar manifestações clínicas como síndrome coronariana aguda (SCA) e infarto agudo do miocárdio (IAM).<sup>5-7</sup>

Estudos demonstram que a maioria dos casos de síndromes coronárias agudas não são causados por placas ateromatosas que determinam estenoses superiores a 70%<sup>8,9</sup>, como inicialmente proposto. Portanto, não é o grau de estenose pré-instabilização que está associado à vulnerabilidade da placa, mas sim a propensão à ruptura da capa fibrótica e exposição do conteúdo lipídico à circulação sanguínea. Esse processo desenvolve-se preferencialmente nas lesões cuja capa fibrótica torna-se de fina espessura, sendo essa alteração induzida por resposta inflamatória crônica. Assim sendo, o mecanismo fisiopatológico de instabilização da placa ateromatosa envolve expressiva atividade de macrófagos e linfócitos T na porção adjacente à ruptura da placa, mediada por moléculas de adesão, citocinas e quimiocinas, as quais se apresentam como potenciais marcadores de evolução da aterogênese e preditores de eventos clínicos cardiovasculares.<sup>10-12</sup>

O complexo MRP-8/14, denominado calprotectina, é um heterodímero de proteínas ligantes do cálcio, pertencente à família S100. O MRP-8/14 é secretado por neutrófilos, monócitos e macrófagos, apresentando um importante papel na interação entre leucócitos e endotélio.<sup>8,13,14</sup> A ligação do MRP-8/14 ao endotélio promove uma resposta inflamatória e trombogênica tanto pelo aumento da transcrição de quimiocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão, quanto pela diminuição da expressão de moléculas que mantêm a integridade endotelial.<sup>10,12,15</sup> A relevância clínica dos mecanismos fisiopatológicos do MRP-8/14 é respaldada por

estudos clínicos cujos resultados demonstram que níveis elevados de MRP-8/14 estão associados ao primeiro evento cardiovascular em indivíduos saudáveis, bem como a maior gravidade de apresentação clínica da DAC.<sup>16,17</sup>

Este estudo tem como objetivo avaliar a relação dos níveis séricos de MRP-8/14 com a apresentação clínica e com a evolução da DAC após o tratamento da lesão-alvo com implante de stent.

## **Metodologia**

### ***População***

Foram incluídos 95 indivíduos com idade mínima de 18 anos e características clínicas e/ou angiográficas compatíveis com o perfil dos grupos em estudo, no período de agosto de 2012 a maio de 2013.

Os pacientes foram selecionados conforme a rotina da Unidade de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Hospital Universitário ULBRA-Mãe de Deus. O grupo controle (grupo I) foi constituído por indivíduos voluntários.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Sistema de Saúde Mãe de Deus. Todos os indivíduos participantes deste estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### ***Crítérios de inclusão***

Os critérios de inclusão variam de acordo com o grupo em estudo:

I: indivíduos com idade entre 18 e 35 anos, sem história ou fatores de risco para DAC: hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus, obesidade, história familiar e tabagismo.

II: pacientes com lesão leve a moderada em pelo menos 1 artéria coronária, ou seja, lesões obstrutivas  $\geq 20\%$  e  $\leq 50\%$ .

III: pacientes com angina estável e lesão  $\geq 50\%$  em 1 ou mais artérias coronárias;



IV: pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST [angina instável e IAM sem supradesnível do segmento ST (IAM-SSST)] e lesão  $\geq 50\%$  em 1 ou mais artérias coronárias;

V: pacientes com síndrome coronariana aguda e supradesnível do segmento ST [IAM com supradesnível do segmento ST (IAM-SSST)], nas primeiras 12 horas de início dos sintomas.

### ***Critérios de exclusão***

Foram excluídos do estudo pacientes com história de cirurgia de revascularização do miocárdio; lesão em tronco de coronária esquerda ou óstio de coronária direita; procedimento estadiado, ou seja, intervenção coronária percutânea para o tratamento de 1 ou mais lesões em artéria coronária em 2 ou mais etapas; IAM ou acidente vascular encefálico nos últimos 6 meses; trombocitopenia ou trombocitose; uso de anticoagulantes orais; doenças inflamatórias ou autoimunes: fibrose cística, sarcoidose, artrite reumatóide, lúpus, esclerose múltipla, doença de Crohn e doença inflamatória intestinal.

### ***Coleta de dados***

O grupo I (controle) foi constituído por 15 indivíduos hígidos. Todos os indivíduos foram submetidos a um questionário para assegurar a ausência de fatores de risco para DAC. Portanto, foram pesquisados tabagismo e história familiar de DAC, assim como foi realizado cálculo do índice de massa corporal, aferição ambulatorial da pressão arterial e análise dos perfis lipídico e glicêmico para a exclusão de obesidade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes, respectivamente. Os indivíduos do grupo controle foram submetidos a coleta sanguínea única em veia periférica para dosagem do marcador MRP-8/14.

Os grupos II, III, IV e V foram constituídos por 20 pacientes por grupo, oriundos da Unidade de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Hospital Universitário ULBRA-Mãe de Deus, que foram submetidos a cineangiocoronariografia.

O grupo II foi constituído por indivíduos com ateromatose leve a moderada em artérias coronárias, ou seja, lesões obstrutivas entre 20% e 50% em 1 ou mais artérias coronárias, portanto esses pacientes não foram submetidos a intervenção

coronária percutânea. Assim sendo, foi realizado apenas uma coleta sanguínea via introdutor arterial para dosagem do marcador MRP-8/14.

Os pacientes dos grupos III (angina estável), IV (angina instável ou IAM-SSST) e V (IAM-CSST) foram constituídos por pacientes com lesão obstrutiva  $\geq 50\%$  em 1 ou mais artérias coronárias, portanto todos os pacientes pertencentes a esses grupos foram submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) com implante de stent em pelo menos 1 artéria coronária. As coletas sanguíneas foram realizadas de forma seriada, perfazendo um total de 5 coletas, seguindo o protocolo: (1) pré-ICP via introdutor arterial; (2) 6 horas após ICP; (3) 18 após ICP; (4) 48 horas após ICP; e (5) 7 dias após ICP; sendo que as coletas seriadas de 2 a 5 foram realizadas via acesso venoso periférico.

Foram excluídos pacientes com procedimento terapêutico percutâneo (ICP com implante de stent) estadiado para evitar a influência de lesões obstrutivas significativas não tratadas sobre a curva composta pelos níveis séricos de MRP-8/14 após a ICP, visto que um dos objetivos deste estudo é avaliar o comportamento do MRP-8/14 após o tratamento da DAC (revascularização completa).

### ***Critérios diagnósticos***

Hipertensão arterial sistêmica foi definida como pressão arterial sistólica maior que 130 mmHg e/ou diastólica maior que 85 mmHg.<sup>18</sup> Níveis séricos de colesterol total 200mg/dl foram definidos como dislipidemia. O diagnóstico de diabetes foi estabelecido na presença de glicemia em jejum  $>100\text{mg/dl}$ .<sup>19</sup> Valores de índice de massa corporal (IMC)  $\geq 25$  e  $<30$  foram considerados indicativos de sobrepeso, enquanto obesidade foi definida como IMC  $>30$ .<sup>20</sup>

Angina estável foi definida como dor retroesternal com duração de minutos, desencadeada por esforço físico ou estresse emocional, e com alívio em repouso e/ou por administração de nitroglicerina.<sup>2,21</sup>

Síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST (angina instável e IAM-SSST) foi definida como dor retroesternal com duração  $>10$  minutos, desencadeada em repouso. O eletrocardiograma em repouso geralmente evidencia alterações sugestivas de isquemia miocárdica, como infradesnível do segmento ST e/ou inversão de ondas T. O diagnóstico diferencial entre angina instável e IAM-SSST é baseado na presença (IAM-SSST) ou ausência (angina instável) de

elevação de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica.<sup>21,22</sup>

Infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAM-CSST) foi definido como dor retroesternal prolongada, intensa e com duração >20 minutos, podendo estar associada a dispnéia, náuseas e vômitos. No eletrocardiograma em repouso observa-se supradesnível do segmento ST >1,0mm em derivações contíguas no plano frontal ou >2,0mm em derivações precordiais. Há elevação de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica.<sup>23,24</sup>

### ***Dosagem sérica de MRP-8/14***

As amostras de sangue (4,5ml) foram coletadas em tubos com anticoagulante EDTA (Ethylenediamine tetraacetic acid), centrifugadas a 3000 x g por 10 minutos para obtenção do plasma, sendo este alíquotado e armazenado em freezer a -20°C na Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas (UAMP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A mensuração dos níveis séricos de MRP14 (S100A9) foi obtida por teste imunoenzimático com o uso de kit comercial ELISA (BMA, Biomedicals, Switzerland) e a leitura dos resultados foi realizada em espectrofotômetro (Anthos Zenyth 200) à 450nm.

### ***Análise estatística***

O tamanho da casuística foi calculado com base em resultados de estudos que avaliaram o MRP-8/14 e sua relação com a DAC.<sup>16</sup> Este cálculo teve como critério um nível de significância de 5% e um poder estatístico de 90%, para que fosse possível detectar diferenças de 0,8µg/mL entre os grupos (desvio-padrão= 0,6).

Os dados foram analisados com auxílio do programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 20.0. A comparação dos níveis séricos de MRP-8/14 na primeira coleta entre os grupos analisados foi realizada utilizando-se o teste Jonckheere Terpstra, enquanto para a avaliação seriada deste biomarcador entre grupos foram utilizados Modelos Lineares Generalizados.

A correlação entre o tempo de início de sintomas no grupo V (IAM-CSST) e os níveis séricos de MRP-8/14 foi analisada com o uso do coeficiente de correlação de

Spearman. O teste de Mann Whitney foi empregado para a comparação entre os níveis séricos de MRP-8/14 e os fatores de risco para DAC.

As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio-padrão e as variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas. A comparação das variáveis categóricas entre os grupos analisados foi realizada usando-se o teste Exato de Fischer, enquanto para as variáveis contínuas foi utilizado o teste ANOVA. Foi considerado o nível de significância de 5% ( $p \leq 0,05$ ) para todas as análises efetuadas.

## **Resultados**

Foram analisados 95 pacientes divididos em 5 grupos, sendo 15 indivíduos no grupo controle (Grupo I) e 20 pacientes para os demais grupos (II, III, IV e V), categorizados conforme a apresentação clínica da DAC.

As características clínicas e medicações em uso dos indivíduos estudados encontram-se descritas na tabela 1. Quando os grupos foram comparados quanto aos fatores de risco para DAC - idade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes, tabagismo, história familiar e IMC – houve diferença estatisticamente significativa do grupo I (controle) para os demais grupos em estudo. Quando excluído da análise o grupo controle, foi encontrada diferença estatisticamente significativa para as variáveis tabagismo ( $p=0,019$ ) e uso de estatina ( $p=0,021$ ) e nitrato ( $p= 0,032$ ).

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre os níveis séricos de MRP-8/14 e os fatores de risco para DAC: idade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tabagismo, história familiar e IMC. Também não houve associação estatisticamente significativa entre os níveis séricos de MRP-8/14 e história de IAM prévio. (Tabela 2)

Tabela 1 - Dados clínicos e medicações em uso.

	Grupo I (n=15)	Grupo II (n=20)	Grupo III (n=20)	Grupo IV (n=20)	Grupo V (n=20)	p (I-V)	p (II-V)
<b>Sexo Masculino</b>	6 (40%)	11 (55,0%)	9 (45,%)	12 (60%)	10 (50,0%)	0,824	0,918
<b>Idade</b>	27,5±4,8*	61,4±11,5	56,5±10,6	62,0±8,3	62,2±8,3	<0,001	0,423
<b>IMC</b>	23,4±2,5*	26,6±2,4	28,7±5,1	27,2±2,8	25,4±4,2	0,003	0,159
<b>HAS</b>	0 (0,0%)*	18 (90%)	16 (80%)	19 (95%)	13 (65%)	<0,001	0,102
<b>Dislipidemia</b>	0 (0,0%)*	9 (45%)	14 (70%)	12 (60%)	11 (55%)	<0,001	0,540
<b>Diabetes</b>	0 (0,0%)*	7 (35%)	12 (60%)	10 (50%)	3 (15%)	0,001	0,53
<b>Tabagismo</b>	0 (0,0%)*	7 (35%)	3 (15%)	10 (50%)	14 (70%)**	<0,001	0,019
<b>História Familiar</b>	0 (0,0%)*	13 (65%)	14 (70%)	13 (65%)	10(50%)	<0,001	0,680
<b>IAM prévio</b>	-	3 (15%)	6 (40%)	3 (15%)	0 (0,0%)	-	0,229
<b>AAS</b>	-	16 (80%)	13 (65%)	16 (80%)	8 (40%)	-	0,130
<b>Clopidogrel</b>	-	5 (25%)	11 (55%)	10 (50%)	2 (10%)	-	0,391
<b>Bloqueadores Ca</b>	-	4(20%)	2 (10%)	6 (30%)	0 (0,0%)	-	0,083
<b>ARAs</b>	-	2 (10%)	4 (20%)	5 (25%)	3 (15%)	-	0,777
<b>Estatina</b>	-	10 (50,0%)	11(55%)	14 (70%)**	4(20%)**	-	0,021
<b>Nitrato</b>	-	5 (25%)	2 (10%)	7 (35%)**	0 (0%)**	-	0,032
<b>Inibidor da ECA</b>	-	12 (60%)	8 (40%)	11 (55%)	9 (45%)	-	0,753
<b>Diurético</b>	-	7(35%)	9 (45%)	6 (30%)	4 (20%)	-	0,516
<b>β- bloqueador</b>	-	10 (50,0%)	12 (60%)	9 (45%)	11(55%)	-	0,875

\* diferença estatisticamente significativa na comparação do grupo I com os demais grupos.

\*\* diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos II a V.

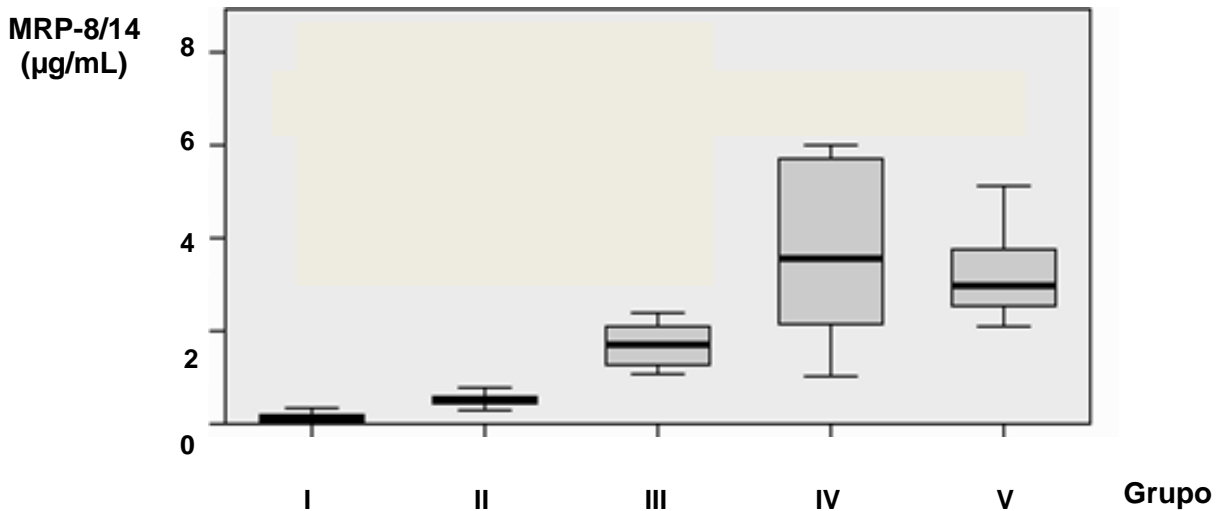
IMC: índice de massa corporal, HAS: hipertensão arterial sistêmica, IAM: infarto agudo do Miocárdio  
ARAs: antagonistas dos receptores da angiotensina, AAS: ácido acetilsalicílico, ECA:enzima  
conversora da angiotensina.

Tabela 2- Associação entre níveis séricos de MRP-8/14 e fatores de risco para DAC e história de IAM prévio.

	p
<b>Idade</b>	0,475
<b>Gênero</b>	0,939
<b>HAS</b>	0,223
<b>DM</b>	0,229
<b>Dislipidemia</b>	0,403
<b>História Familiar para DAC</b>	0,630
<b>IMC</b>	0,677
<b>Tabagismo</b>	0,386
<b>IAM prévio</b>	0,229

HAS=hipertensão arterial sistêmica; DM= diabete melitus; DAC= doença arterial coronariana; IMC= índice de massa corporal; IAM= infarto agudo do miocárdio.

A análise comparativa dos níveis séricos de MRP- 8/14 na primeira coleta entre os 5 grupos em estudo evidenciou diferença estatisticamente significativa do grupo I (controle) em relação aos demais grupos (grupo I=  $0,11 \pm 0,10 \mu\text{g/mL}$  vs grupo II=  $0,50 \pm 0,13 \mu\text{g/mL}$ ; grupo III=  $1,83 \pm 0,70 \mu\text{g/mL}$ ; grupo IV=  $3,66 \pm 1,81 \mu\text{g/mL}$ ; grupo V=  $3,54 \pm 1,52 \mu\text{g/mL}$ ;  $p < 0,001$ ). Também houve diferença estatisticamente significativa do grupo II em comparação aos grupos III, IV e V ( $p < 0,001$ ); e do grupo III em relação aos grupos IV ( $p = 0,045$ ) e V ( $p = 0,002$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparados os grupos IV e V ( $p = 1,00$ ). (Figura 1).



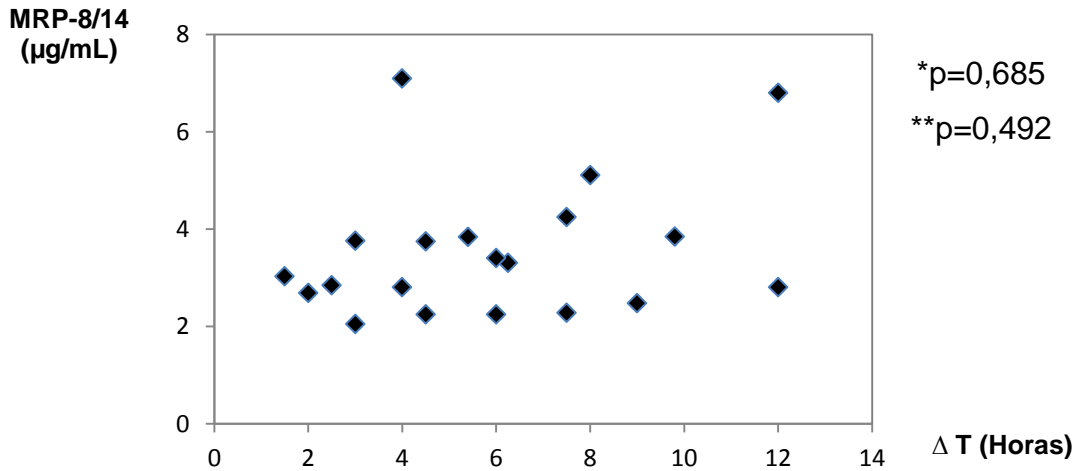
**Figura 1:** Níveis séricos de MRP-8/14 na coleta basal nos 5 grupos em estudo.

Houve uma única perda na série de coletas do grupo IV (coleta - 7º dia) devido a óbito do paciente 5 dias após o procedimento de implante de stent.

A análise dos níveis séricos de MRP-8/14 em relação ao tempo de evolução do IAM-CSST (grupo V) não evidenciou diferença estatisticamente significativa ( $p=0,685$ ). Os pacientes com tempo de evolução do IAM-CSST inferior a 3 horas também apresentaram níveis séricos elevados deste biomarcador, semelhantes aos dos pacientes com tempo de evolução do IAM-CSST compreendido entre 3 e 12 horas ( $p=0,492$ ). (Figura 2).

Quanto à evolução da DAC pós-implante de stent, não houve diferença estatisticamente significativa dos níveis séricos de MRP-8/14 entre as coletas seriadas nos 3 grupos de pacientes submetidos a tratamento percutâneo (grupos III, IV e V). (Figura 3).

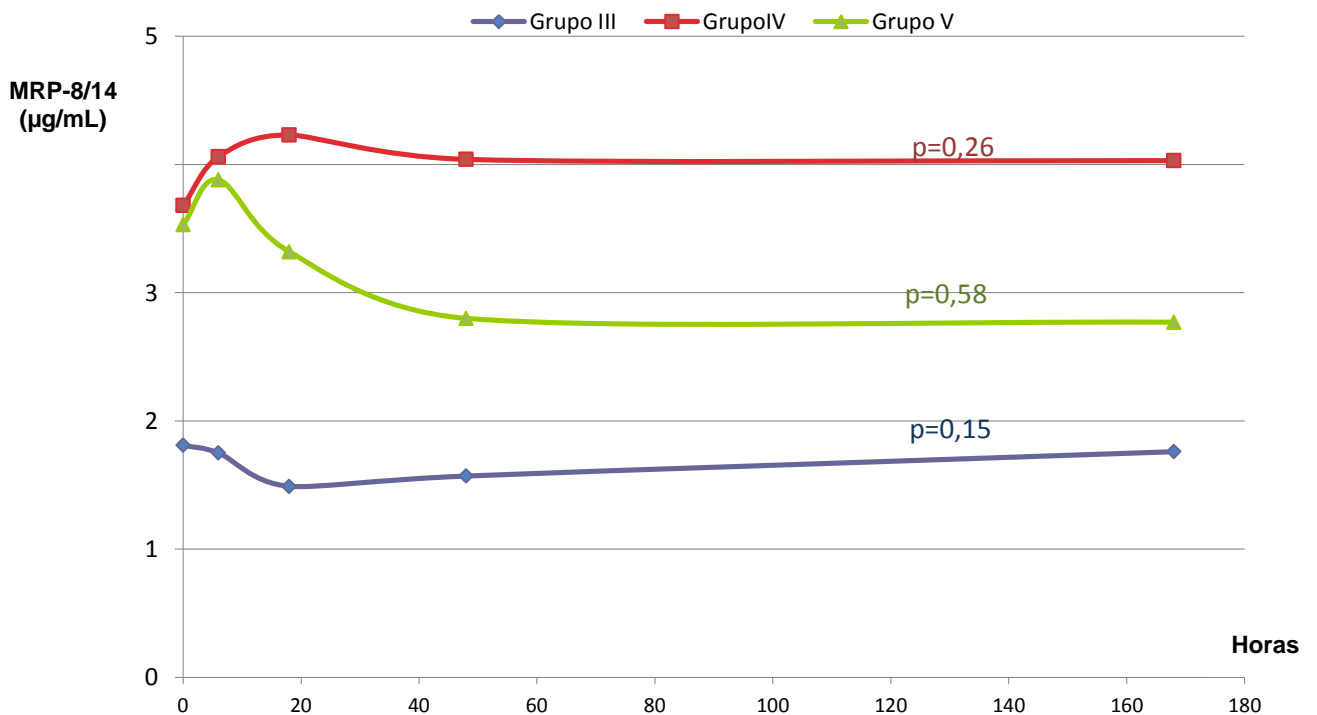
Não houve diferença estatisticamente significativa dos níveis séricos de MRP-8/14 em relação ao número de artérias com lesão obstrutiva  $\geq 50\%$ . (Figura 4). Também não houve diferença estatisticamente significativa dos níveis séricos de MRP-8/14 em relação ao vaso tratado nos 3 grupos de pacientes submetidos a tratamento percutâneo. (Figura 5).



**Figura 2:** Análise dos níveis séricos de MRP-8/14 em relação ao tempo de evolução do IAM-CSST;  $\Delta T$ = tempo de evolução do IAM.

\*p referente aos níveis séricos de MRP-8/14 em relação ao tempo de evolução do IAM.

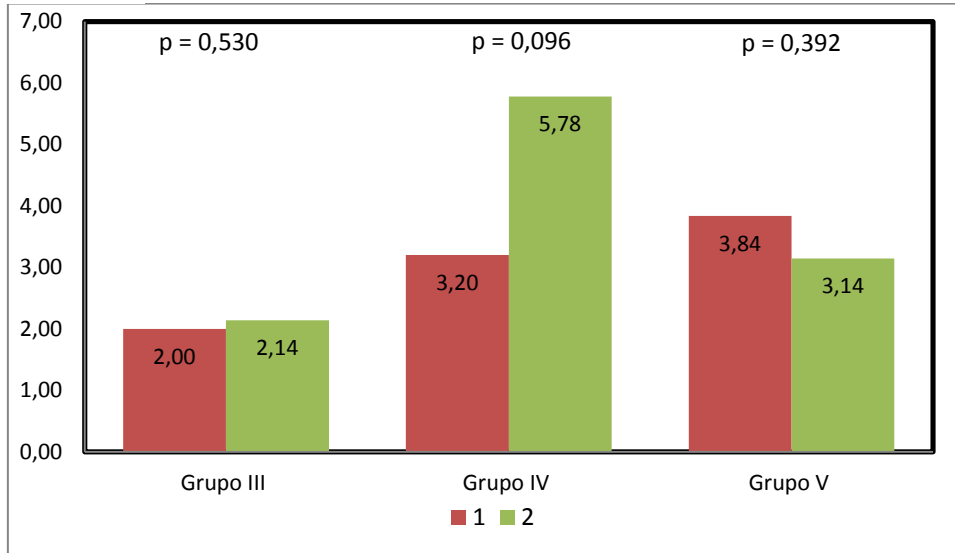
\*\*p referente aos níveis séricos de MRP-8/14 dos pacientes com IAM-CSST inferior a 3 horas em comparação com os pacientes com tempo de evolução do IAM-CSST compreendido entre 3 e 12 horas.



**Figura 3:** Níveis séricos de MRP-8/14 nos diferentes tempos de coleta pós-implante de stent nos grupos III (angina estável), IV (angina instável e IAM-SSST) e V (IAM-CSST).

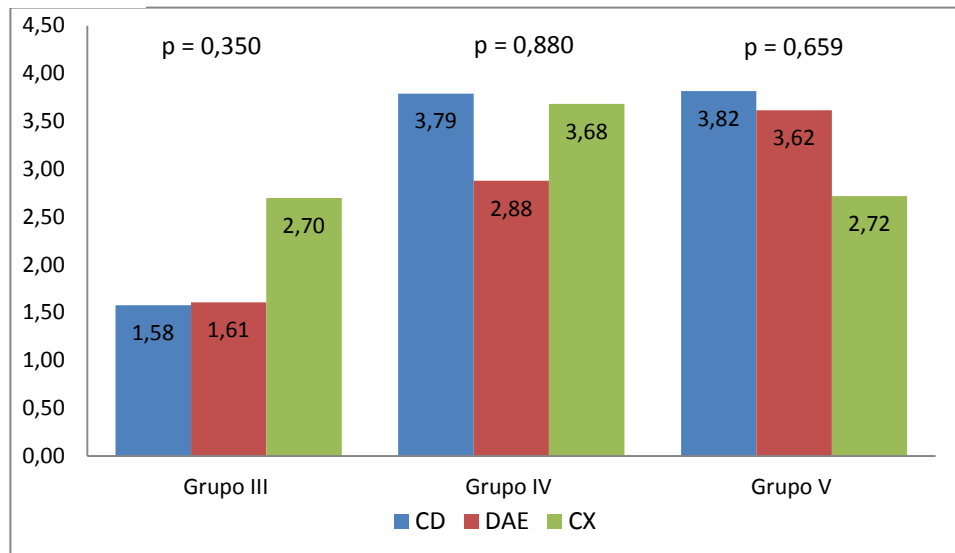


**MRP-8/14  
( $\mu\text{g/mL}$ )**



**Figura 4** - Gráfico demonstrando os níveis séricos de MRP-8/14 conforme o número de vasos acometidos nos grupos III (angina estável), IV (angina instável e IAM-SSST) e V (IAM-CSST).

**MRP-8/14  
( $\mu\text{g/mL}$ )**



**Figura 5** - Gráfico demonstrando os níveis séricos de MRP- 8/14 conforme o vaso tratado nos grupos III (angina estável), IV (angina instável e IAM-SSST) e V (IAM-CSST).

## Discussão

No presente estudo foi demonstrado que os níveis séricos de MRP-8/14 encontram-se elevados de acordo com a gravidade da doença arterial coronariana. Há um aumento significativo e progressivo dos níveis séricos de MRP-8/14 que varia conforme o grau de obstrução da artéria coronária e a apresentação clínica da doença arterial coronariana, sendo menor (porém não nulo) em indivíduos hígidos e maior em indivíduos com síndrome coronariana aguda e lesão >50%, passando por níveis intermediários e progressivamente maiores em pacientes com obstrução entre 20% e 50% e em pacientes com angina estável e obstrução >50%. Não houve redução dos níveis séricos de MRP-8/14 após o tratamento da lesão-alvo com implante de stent em 7 dias.

O estudo dos níveis séricos de MRP-8/14 em indivíduos hígidos e nos 4 grupos de doença arterial coronariana analisados, assim como a avaliação seriada de MRP-8/14 após a intervenção coronária percutânea em pacientes com lesão obstrutiva >50% durante 7 dias são inéditos na literatura. A metodologia empregada neste estudo permitiu avaliar o potencial do MRP-8/14 como marcador da gravidade da doença arterial coronariana, assim como da estabilização da placa ateromatosa pós-implante de stent a curto prazo.

O MRP14 foi identificado por análise de expressão gênica em plaquetas de pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST (IAM-CSST).<sup>16</sup> A expressão de MRP14 em plaquetas de pacientes com IAM-SST foi confirmada por meio da técnica RT-PCR. <sup>16</sup> Os níveis plasmáticos de MRP-8/14, que constitui a forma mais abundante de MRP14, foram avaliados tanto em pacientes com IAM-CSST quanto em pacientes com doença arterial coronariana estável, evidenciando níveis plasmáticos de MRP-8/14 significativamente mais elevados nos pacientes com IAM-CSST em comparação com os pacientes do grupo doença arterial coronariana estável.<sup>16</sup> resultados semelhantes aos obtidos em nosso estudo. Um estudo clínico de validação dos resultados demonstrados por Healy e colaboradores foi realizado com 225 pares de caso-controle (n=450), que evidenciou concentrações plasmáticas elevadas de MRP-8/14 como preditor de eventos cardiovasculares futuros (IAM,

acidente vascular encefálico e morte por evento cardiovascular) em indivíduos saudáveis, independentemente dos fatores de risco tradicionais.

No presente estudo foram evidenciados níveis séricos de MRP-8/14 significativamente diferentes e progressivamente elevados entre os grupos de pacientes: (1) hígidos, (2) lesão obstrutiva entre 20 e 50%, (3) angina estável + lesão >50%, e (4) síndrome coronariana aguda; sendo que neste último grupo de pacientes não houve diferença entre angina instável ou IAM sem supradesnível do segmento ST (IAM-SSST) ou IAM-CSST. Resultados parcialmente semelhantes foram demonstrados por Altwegg e colaboradores que avaliaram os níveis séricos de MRP-8/14 em 3 grupos de pacientes: (1) sem lesão obstrutiva, (2) com angina estável + lesão >50%, e (3) com síndrome coronariana aguda (angina instável + IAM com e sem supradesnível do segmento ST) + lesão >50. Nesse estudo, o grupo síndrome coronariana aguda apresentou níveis séricos de MRP-8/14 mais elevados que os grupos angina estável e sem lesão obstrutiva, entretanto não houve diferença significativa entre os grupos angina estável e sem lesão obstrutiva como obtido em nosso estudo, apesar da inclusão de pacientes com angina instável + troponina T negativa, normalmente caracterizados como síndrome coronariana aguda, no grupo angina estável do estudo de Altwegg e colaboradores. Uma possível explicação para esta diferença de resultados entre ambos os estudos é o perfil de pacientes do grupo sem lesão obstrutiva do estudo de Altwegg e colaboradores, que foi composto por pacientes sintomáticos e por valvopatias, o que pode ter selecionado pacientes com placas ateromatosas não volumosas, instáveis e com reperfusão espontânea entre os pacientes sintomáticos e sem lesão obstrutiva, assim como é pouco estudado o comportamento do MRP-8/14 em pacientes com valvopatias.<sup>17</sup>

Os níveis séricos de MRP-8/14 entre os pacientes dos grupos síndrome coronariana aguda com e sem supradesnível do segmento ST foram semelhantes em nosso estudo, o que limita o uso do MRP-8/14 como marcador para o diagnóstico diferencial de IAM-CSST. Limitação para o uso deste marcador no IAM também foi encontrada por um estudo<sup>25</sup> que avaliou o MRP-8/14 em pacientes com dor torácica em unidade de emergência e que evidenciou baixo desempenho do MRP-8/14 como biomarcador para o diagnóstico de IAM em comparação com a troponina I, entretanto esse estudo demonstrou níveis elevados de MRP-8/14 nos pacientes com IAM em relação aos pacientes com dor torácica não relacionada a evento cardiovascular. A avaliação conjunta de pacientes no grupo IAM com e sem

supradesnível do segmento ST, onde apenas 12% dos pacientes (n=13) apresentavam IAM-CSST pode ter influenciado no fraco desempenho do MRP-8/14 em relação à troponina I. Contudo, um resultado interessante e relevante encontrado nesse mesmo estudo foi o alto valor preditivo negativo do MRP-8/14 para o diagnóstico de IAM.

Não houve diferença significativa dos níveis séricos de MRP-8/14 em pacientes com IAM-CSST em relação ao tempo de início dos sintomas no presente estudo, mesmo em pacientes nas primeiras 3 horas de evolução do IAM-CSST; ou seja, tanto pacientes com IAM-CSST e apresentação clínica inferior a 3 horas [n=5 (100%)] quanto pacientes com IAM-CSST e apresentação clínica no período de tempo compreendido entre 3 e 12 horas [n=15 (100%)] evidenciaram níveis séricos elevados deste biomarcador, o que caracteriza o MRP-8/14 como um potencial biomarcador de IAM no período inicial dos sintomas (<3 horas), além do período compreendido entre 3 e 12 horas. Estes dados são respaldados pelo estudo de Altwegg e colaboradores<sup>17</sup> que também encontraram níveis séricos elevados de MRP-8/14 em pacientes nas primeiras 3 horas de evolução do IAM-CSST [n=4 (100%)] e pelo estudo de Vora e colaboradores<sup>25</sup> que não evidenciaram diferença significativa na concentração sérica de MRP-8/14 em relação ao tempo de início dos sintomas, mesmo em pacientes com apresentação clínica de IAM inferior a 3 horas.

Analisando-se os resultados obtidos neste estudo em pacientes com IAM-CSST em conjunto com os dados provenientes dos demais estudos acima discutidos, verifica-se que o MRP-8/14 possui características peculiares que o qualificam como potencial biomarcador de IAM, principalmente nas primeiras 3 horas de evolução dos sintomas, período de tempo em que a maioria dos biomarcadores atualmente disponíveis não atingiram ainda níveis séricos elevados que permitam o diagnóstico precoce de IAM. Assim sendo, este biomarcador poderia ser de relevante importância como exame de triagem em situações clínicas especiais, como em pacientes com dor torácica típica ou atípica associada a bloqueio de ramo esquerdo, IAM-SSST, ou IAM transmural em território de artéria circunflexa em que o eletrocardiograma frequentemente não evidencia alterações compatíveis com IAM-CSST. Contudo, estudos especificamente desenhados para a avaliação do MRP-8/14 no IAM são necessários para a validação do uso deste biomarcador na prática clínica.

A ausência de variação – atenuação ou mesmo normalização – dos níveis séricos de MRP-8/14 após o tratamento da lesão-alvo com implante de stent durante 7 dias demonstrada em nosso estudo pode ser decorrente do processo inflamatório em desenvolvimento durante o período de reparo tecidual. A presença de mecanismos de regeneração e cicatrização necessários para restabelecimento do tecido lesado podem ter influenciado para a manutenção continuada dos elevados níveis séricos de MRP-8/14 pelo período de 7 dias. Portanto, a atenuação e provável normalização desses níveis séricos de MRP-8/14 deve ocorrer posteriormente, o que requer o acompanhamento dos pacientes e o estudo dos níveis séricos deste biomarcador por período de tempo mais prolongado. Outra possível explicação da manutenção prolongada dos elevados níveis séricos de MRP-8/14 pode estar relacionada com uma maior biodisponibilidade deste biomarcador, cujo metabolismo, secreção e excreção pouco se conhece. Não há outros estudos na literatura relatando o comportamento dos níveis séricos do MRP-8/14 após o tratamento da doença arterial coronariana com implante de stent, portanto nossos resultados devem ser validados por estudos subseqüentes. Um biomarcador que se mantém elevado por mais de 7 dias mesmo após o tratamento da lesão-alvo não pode ser utilizado como preditor de prognóstico ou para monitorar o efeito terapêutico, entretanto constitui um potencial biomarcador de eventos cardiovasculares para pacientes que procuram atendimento médico tardiamente.

## **Conclusões**

Os níveis séricos de MRP-8/14 apresentam-se progressivamente elevados conforme a gravidade da doença arterial coronariana e permanecem continuamente elevados mesmo após o tratamento da lesão-alvo com implante de stent por pelo menos 7 dias. O MRP-8/14 também apresenta-se como um potencial biomarcador precoce de infarto agudo do miocárdio no período inicial dos sintomas (<3 horas), além do período compreendido entre 3 e 12 horas.

## Referências

1. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(16):1685-1695.
2. Abrams J. Chronic Stable Angina. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(24):2524-2533.
3. Mansur AdP, Lopes AIA, Favarato D, Avakian SD, César LAM, Ramires JAF. Transição epidemiológica da mortalidade por doenças circulatórias no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009;93:506-510.
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-874.
5. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *Journal of Cardiology*. 2009;53(3):317-333.
6. Lundberg AM, Hansson GK. Innate immune signals in atherosclerosis. *Clinical Immunology*. 2010;134(1):5-24.
7. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Atherothrombosis LTNo. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-2138.
8. Nissen SE. Pathobiology, not angiography, should guide management in acute coronary syndrome/non–ST-segment elevation myocardial infarction: The non-interventionist's perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4, Supplement):S103-S112.
9. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):882-884.
10. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of Vulnerable/Unstable Plaque. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010;30(7):1282-1292.
11. Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1585-1593.
12. Vanderwal AC, Becker AE, Vanderloos CM, Das PK. SITE OF INTIMAL RUPTURE OR EROSION OF THROMBOSED CORONARY ATHEROSCLEROTIC PLAQUES IS CHARACTERIZED BY AN

INFLAMMATORY PROCESS IRRESPECTIVE OF THE DOMINANT PLAQUE MORPHOLOGY. *Circulation*. 1994;89(1):36-44.

13. Heistad DD. Unstable Coronary-Artery Plaques. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(24):2285-2287.
14. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005; 111(25):3481-3488.
15. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple Complex Coronary Plaques in Patients with Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(13):915-922.
16. Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD, et al. Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113(19):2278-2284.
17. Altwegg LA, Neidhart M, Hersberger M, et al. Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28(8):941-948.
18. Hipertensão SBd. Diretrizes. [www.sbh.org.br/medica/diretrizes.asp](http://www.sbh.org.br/medica/diretrizes.asp). Accessed 15/04/2013.
19. Diabetes SBd. Diretrizes. [www.diabetes.org.br/para-profissionais/diretrizes-da-sbd](http://www.diabetes.org.br/para-profissionais/diretrizes-da-sbd).
20. Metabologia e Endocrinologia SBd. Diretrizes. [www.endocrino.org.br/diretrizes-da-sbem/](http://www.endocrino.org.br/diretrizes-da-sbem/). Accessed 13/05/2004.
21. Diretrizes (IIª Edição, 2007) da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2007;89:e89-e131.
22. Cannon CP, Brindis RG, Chaitman BR, et al. 2013 ACCF/AHA Key Data Elements and Definitions for Measuring the Clinical Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndromes and Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Acute Coronary Syndromes and Coronary Artery Disease Clinical Data Standards). *Circulation*. 2013;127(9):1052-1089.
23. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1581-1598.

24. Avezum A, Feldman A, Carvalho ACC. IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93:e179- e264.
25. Vora A, Bonaca M, Ruff C, et al. Diagnostic evaluation of the MRP-8/ 14 for the emergency assessment of chest pain. *A Journal for Translation, Application and Therapeutics in Thrombosis and Vascular Science.*34(2):229-234.



## ANEXOS

### ANEXO 1

**Grupo:**  
**INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS**



Paciente: _____ Data: _____  Fone: 1. _____ 2. _____
--

Idade: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_ Sexo ( ) Fem ( ) Masc    Peso: \_\_\_\_\_    Altura: \_\_\_\_\_

**HAS** ( ) não ( ) sim ( ) Ignorado

**DM** ( ) não ( ) sim ( ) Ignorado    Insulina ( ) não ( ) sim

**História Familiar** ( ) não ( ) sim ( ) Ignorado    Dislipidemia ( ) sim ( ) não ( ) Ignorado

**Tabagismo** ( ) não ( ) sim \_\_\_\_\_ anos \_\_\_\_\_ cigarros/dia ( ) não usuário há \_\_\_\_\_ anos \_\_\_\_\_ cigarros/dia

**Intervenção coronária prévia?** ( ) não ( ) sim

**ICC** ( ) não ( ) sim    Classe \_\_\_\_\_

**Angina estável** ( ) não ( ) sim

**Angina instável** ( ) não ( ) sim

**IAM** ( ) não ( ) sim  $\Delta t =$  \_\_\_\_\_ hs

**IAM prévio** ( ) não ( ) sim

**Medicações que faz uso (pré- procedimento):**


**Número de vasos acometidos (>50%)**    0 ( )    1 ( )    2 ( )    3 ( )    4 ou mais ( )

**Lesão entre 20 e 50:** ( ) não ( ) sim

**Intervenção**

DAE ( ) Ramo Dg ( ) CX ( ) Ramo Mg ( )

CD ( ) Ramo VP ( ) Ramo DP ( )

	<b>Coleta (horário)</b>	<b>Centrifugado</b>	<b>Nome</b>
<b>Inclusão</b>			
<b>6 horas</b>			
<b>18 horas</b>			
<b>48 horas</b>			
<b>7 dias</b>			

Observações:

---

---

---

---

## ANEXO 2

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

---

#### Nome completo do paciente (letra de forma)

Gostaríamos de sua permissão para incluí-lo como participante em um estudo clínico.

O objetivo deste estudo é avaliar a relação dos níveis séricos de alguns marcadores inflamatórios, que são substâncias presentes no sangue com a apresentação clínica da doença coronariana e possíveis complicações.

Os pacientes serão submetidos à primeira coleta de sangue arterial (punção para a realização da cineangiografografia) e quatro coletas após, sendo a primeira em seis horas, a segunda em dezoito horas, a terceira em quarenta e oito horas e a quarta em sete dias após a realização da angioplastia transluminal percutânea com implante de *stent*.

**Custos:** Você não terá que arcar com nenhum custo para participar deste estudo clínico, bem como seu plano de saúde também não terá nenhum custo decorrente de sua participação neste estudo.

**Riscos e Desconfortos:** Não haverá nenhum risco ou desconforto além dos que foram explicados pelo seu médico em relação aos procedimentos de cineangiografografia e angioplastia. As coletas de sangue também não ocasionam risco para o paciente.

**Confidencialidade:** Seus dados neste estudo permanecerão confidenciais. Qualquer informação relacionada a este projeto com respeito a você será mantida em segredo e apenas as pessoas autorizadas terão acesso. Todos os dados médicos sobre o seu caso serão analisados num computador junto com os dados de outros participantes, mas nenhuma informação será disponibilizada ou publicada de modo que possa identificar um indivíduo específico.

O tipo de pesquisa que está sendo desenvolvida não permite que se conheça no momento nenhuma informação diagnóstica. Nenhum resultado deste estudo será disponibilizado para você ou para seus familiares.

**Alternativas:** A decisão de participar neste estudo é sua. Não havendo nenhuma obrigação de sua parte em participar. Você pode se recusar a participar deste estudo ou você pode deixá-lo a qualquer momento sem afetar seu cuidado atual ou futuro neste hospital. Você não terá benefícios diretos pela sua participação neste estudo.

Qualquer dúvida que possa ter, você deverá entrar em contato com as pesquisadoras: Enfermeira Jacqueline Wachleski através do telefone (51) 81143530 (manhã) ou com a Biomédica Juliane Rossato (tarde) pelo fone: (51) 33303281 ou (51) 99599288.

**Assinaturas:** Eu confirmo que me foi explicado o objetivo da pesquisa, os procedimentos que fazem parte do estudo e os possíveis riscos. Todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu li este termo de consentimento e minha assinatura abaixo confirmam meu consentimento em participar deste estudo.

---

**Paciente**

---

**Data**

#### Pesquisadoras Responsáveis

Jacqueline Wachleski COREN: 88914

Juliane Rossato CRBM: 11888

Assinatura: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

---

**Nome completo do paciente ( letra de forma)**

Gostaríamos de sua permissão para incluí-lo como participante em um estudo clínico.

O objetivo deste estudo é avaliar a relação dos níveis séricos de alguns marcadores inflamatórios, que são substâncias presentes no sangue com a apresentação clínica da doença coronariana e possíveis complicações.

Os indivíduos serão submetidos a uma coleta de sangue por punção venosa periférica para verificação dos níveis dos marcadores inflamatórios em estudo.

**Custos:** Você não terá que arcar com nenhum custo para participar deste estudo clínica, bem como seu plano de saúde também não terá nenhum custo decorrente de sua participação neste estudo.

**Confidencialidade:** Seus dados neste estudo permanecerão confidenciais. Qualquer informação relacionada a este projeto com respeito a você será mantida em segredo e apenas as pessoas autorizadas terão acesso. Todos os dados médicos sobre o seu caso serão analisados num computador junto com os dados de outros participantes, mas nenhuma informação será disponibilizada ou publicada de modo que possa identificar um indivíduo específico.

O tipo de pesquisa que está sendo desenvolvida não permite que se conheça no momento nenhuma informação diagnóstica. Nenhum resultado deste estudo será disponibilizado para você ou para seus familiares.

**Alternativas:** A decisão de participar neste estudo é sua. Não havendo nenhuma obrigação de sua parte em participar. Você pode se recusar a participar deste estudo ou você pode deixá-lo a qualquer momento sem afetar seu cuidado atual ou futuro neste hospital. Você não terá benefícios diretos pela sua participação neste estudo.

Qualquer dúvida que possa ter, você deverá entrar em contato com as pesquisadoras: Enfermeira Jacqueline Wachleski através do telefone (51) 81143530 (manhã) ou com a Biomédica Juliane Rossato (tarde) pelo fone: (51) 33303281 ou (51) 99599288.

**Assinaturas:** Eu confirmo que me foram explicados o objetivo da pesquisa, os procedimentos que fazem parte do estudo e os possíveis riscos. Todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu li este termo de consentimento e minha assinatura abaixo confirma meu consentimento em participar deste estudo.

---

**Paciente**

---

**Data**

**Pesquisadoras Responsáveis:**

Jacqueline Wachleski COREN: 88914

Juliane Rossato CRBM:11888

Assinatura: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

---

### Nome completo do paciente (letra de forma)

Gostaríamos de sua permissão para incluí-lo como participante em um estudo clínico.

O objetivo deste estudo é avaliar a relação dos níveis séricos de alguns marcadores inflamatórios, que são substâncias presentes no sangue com a apresentação clínica da doença coronariana e possíveis complicações.

Os pacientes serão submetidos à uma coleta de sangue arterial (punção para a realização da cineangiocoronariografia).

**Custos:** Você não terá que arcar com nenhum custo para participar deste estudo clínico, bem como seu plano de saúde também não terá nenhum custo decorrente de sua participação.

**Riscos e Desconfortos:** Não haverá nenhum risco ou desconforto além dos que foram explicados pelo seu médico em relação aos procedimentos de cineangiocoronariografia e angioplastia. As coletas de sangue também não ocasionam risco para o paciente.

**Confidencialidade:** Seus dados neste estudo permanecerão confidenciais. Qualquer informação relacionada a este projeto com respeito a você será mantida em segredo e apenas as pessoas autorizadas terão acesso. Todos os dados médicos sobre o seu caso serão analisados num computador junto com os dados de outros participantes, mas nenhuma informação será disponibilizada ou publicada de modo que possa identificar um indivíduo específico.

O tipo de pesquisa que está sendo desenvolvida não permite que se conheça no momento nenhuma informação diagnóstica. Nenhum resultado deste estudo será disponibilizado para você ou para seus familiares.

**Alternativas:** A decisão de participar neste estudo é sua. Não havendo nenhuma obrigação de sua parte em participar. Você pode se recusar a participar deste estudo ou você pode deixá-lo a qualquer momento sem afetar seu cuidado atual ou futuro neste hospital. Você não terá benefícios diretos pela sua participação neste estudo.

Qualquer dúvida que possa ter, você deverá entrar em contato com as pesquisadoras: Enfermeira Jacqueline Wachleski através do telefone (51) 81143530 (manhã) ou com a Biomédica Juliane Rossato (tarde) pelo fone: (51) 33303281 ou (51) 99599288.

**Assinaturas:** Eu confirmo que me foi explicado o objetivo da pesquisa, os procedimentos que fazem parte do estudo e os possíveis riscos. Todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu li este termo de consentimento e minha assinatura abaixo confirmam meu consentimento em participar deste estudo.

---

**Paciente**

---

**Data**

**Pesquisadoras Responsáveis:**

Jacqueline Wachleski COREN: 88914

Juliane Rossato CRBM:11888

Assinatura: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_