

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

VALOR PROGNÓSTICO DA MIELOPEROXIDASE NA
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

RAQUEL MELCHIOR ROMAN

Orientadora: PROFA. CARISI A. POLANCZYK

*Dissertação de Mestrado apresentada no Programa
de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul para obtenção do título de Mestre.*

Porto Alegre, dezembro de 2006

DEDICATÓRIA

**A meu esposo, Marcelo,
por compartilhar esse sonho
pelo amor que me acalma e fortalece.**

AGRADECIMENTOS

Ao meus pais, pelo incentivo, pelo exemplo de simplicidade e fé, por acreditar e investir em seus filhos, por estarem sempre perto, mesmo longe.

As manas, minhas melhores amigas, por compreender minha ausência em momentos conturbados, por me ensinar ser uma pessoa melhor.

Ao meu marido, pela tolerância e pelo companheirismo participando de tantas maneiras na elaboração deste trabalho.

A minha orientadora, Dra. Carisi Polanczyk, por sua dedicação, pelo estímulo e pelas oportunidades, por ser um exemplo profissional e pessoal.

A toda a equipe da Unidade de Métodos Não-Invasivos e Ecocardiografia do HCPA por me acolherem neste período e em especial aos meus grandes mestres, Dr. Antonio Pinotti e Dr. Luis Eduardo Rohde.

Ao Laboratório de Bioquímica do HCPA, por possibilitar a execução deste trabalho, especialmente ao trabalho dos bioquímicos Andrea Wendland e Luiz Werres Jr.

Ao Dr. Ricardo Stein, pela amizade, por confiar em meu trabalho desde que começamos o Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica, do qual fui acadêmica fundadora com muita satisfação.

A todos os colegas do ambulatório CPI, especialmente, Dr. Paulo Vicente Camargo e Dra. Leticia Weiss Ribeiro, companheiros das infimas tardes de quinta-feira.

Às instituições fomentadoras de pesquisa CNPQ, CAPES e FINE/HCPA por acreditarem na competência e seriedade dos nossos pesquisadores.

E acima de tudo, a Deus por conduzir meus passos e colocar tantas pessoas especiais ao meu lado.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS : Português.....	6
LISTA DE ABREVIATURAS : Inglês.....	7
ARTIGO DE REVISÃO:	8
Mieloperoxidase: do Laboratório a Prática Clínica	
Referências	19
ARTIGO ORIGINAL: versão em português	24
Valor Prognóstico da Mieloperoxidase na Doença Arterial Coronariana:	
Comparação entre Pacientes Estáveis e Instáveis	
Tabelas e Figuras.....	39
ARTIGO ORIGINAL: versão em inglês.....	45
Prognostic Value of Myeloperoxidase in Coronary Artery Disease:	
Comparison of Unstable and Stable Angina Patients.....	
Tables and Figures.....	60
REFERÊNCIAS.....	66
ANEXOS.....	72
Anexo I: Termo de Consentimento Informado – Emergência.....	73
Anexo II: Termo de Consentimento Informado - Ambulatório de Cardiopatia	
Isquêmica.....	74
Anexo III: Protocolo de Atendimento do Paciente com Dor Torácica.....	76
Anexo IV: Protocolo Marcadores Inflamatórios em Pacientes Estáveis.....	8

LISTA DE ABREVIATURAS - Português

AE	Angina Estável
CRM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCE	Depuração da Creatinina Endógena
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
FE	Fração de Ejeção
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ICP	Intervenção Coronariana Percutânea
IMC	Índice de Massa Corporal
MPO	Mieloperoxidase
NO	Óxido Nítrico
PCR-as	Proteína-C-Reativa de Alta Sensibilidade
SCA	Síndrome Coronariana Aguda

LISTA DE ABREVIATURAS - Inglês

ACE	Angiotensin-converting enzyme
ACS	Acute Coronary Syndromes
AMI	Acute Myocardial Infarction
CABG	Coronary Artery Bypass-Graft
CAD	Coronary Arterial Disease
hs-CRP	High-sensitive C-Reactive Protein
ECG	Electrocardiogram
EDTA	EthyleneDiamine Tetracetic acid
EF	Ejection Fraction
HOCl	Hypochorous acid
IQR	Interquartile range
MMP	Metalloproteinases
NO	Nitric Oxide
PCI	Percutaneous Coronary Intervention

Mieloperoxidase e Doença Arterial Coronariana: do Laboratório a Prática Clínica

Raquel Melchior Roman, Carisi Anne Polanczyk

Resumo: Mieloperoxidase (MPO) é uma enzima derivada de leucócitos que cataliza a formação de numerosas espécies reativas oxidantes. Além de integrante da resposta imune inata, evidências têm comprovado a contribuição destes oxidantes para o dano tecidual durante inflamação. A MPO participa de atividades biológicas pro-aterogências relacionadas à evolução da doença cardiovascular; incluindo iniciação, propagação e as fases de complicação aguda do processo aterosclerótico. Desta forma, MPO e sua cascata inflamatória representam um alvo atrativo para investigação prognóstica e terapêutica na doença aterosclerótica cardiovascular. Nesta revisão, apresentamos o estado da arte no entendimento das ações biológicas às evidências clínicas da relação entre MPO e doença arterial coronariana.

A inflamação tem sido relacionada a todos os estágios do desenvolvimento da placa aterosclerótica, desde o depósito lipídico à ruptura da placa e suas complicações trombóticas.¹ Inúmeros estudos epidemiológicos têm avaliado os marcadores inflamatórios (proteína-C-reativa, citocinas, moléculas de adesão, contagem de leucócitos totais) e sua aplicabilidade clínica como preditores de risco para doença cardiovascular.

Reagentes de fase aguda como a proteína-C-reativa (PCR), marcadores de inflamação sensíveis, mas pouco específicos, estão aumentados em estágios precoces e tardios de lesões ateroscleróticas. Sua detecção como marcador sérico preditor de risco para doença arterial coronariana em estudos epidemiológicos tem sugerido sua utilização como parte da avaliação preventiva de risco cardiovascular.² Contudo, muitos pacientes com risco de eventos cardiovasculares primordiais ainda não são precocemente identificados e as manifestações súbitas freqüentemente demandam procura a emergências por dor torácica. Assim, há uma real necessidade de identificar marcadores adicionais para avaliação de risco de eventos cardiovasculares principalmente relacionados à vulnerabilidade de placa.^{3,4}

A ruptura ou erosão de placas com formação de trombo intramural representa a mais importante modificação morfológica da transformação de lesões coronarianas estáveis em clinicamente instáveis. O substrato anatomopatológico dessas complicações é heterogêneo com

respeito à arquitetura e composição da placa, mas a presença do processo inflamatório localizado tem surgido como um denominador comum. O papel dos neutrófilos nos locais de lesão tecidual é bastante complexo, podendo ser sumarizado pela ação de endocitose de material estranho e secreção de enzimas intracelulares como elastase, endopeptidases e mieloperoxidase.

A síntese de mieloperoxidase ocorre durante a diferenciação mielóide na medula óssea e está completa dentro dos granulócitos previamente a sua entrada na circulação. É encontrada predominantemente em neutrófilos, monócitos e alguns subtipos de macrófagos teciduais. Contudo, monócitos contêm somente um terço da concentração encontrada nos polimorfonucleares (PMN). MPO é uma proteína catiônica, tem peso molecular de 144 kD, consiste em dois dímeros idênticos ligados por um ponte de bissulfeto sendo cada dímero composto de uma subunidade de cadeia leve e uma pesada, com grupos heme funcionalmente idênticos. É a principal constituinte dos grânulos azurófilos dos neutrófilos, prontamente liberada após ativação por diferentes agonistas contribuindo para a defesa imune inata do organismo. A mieloperoxidase, através da reação com peróxido de hidrogênio, forma radicais livres e substâncias oxidantes difusíveis com atividade antimicrobiana mas também promove dano oxidativo do tecido do hospedeiro nos locais de inflamação incluindo as lesões ateroscleróticas.⁵

A presença da mieloperoxidase em ateromas de aorta humanos e a detecção de múltiplos produtos oxidativos gerados por essa heme proteína estabelecem a mieloperoxidase como uma enzima cataliticamente ativa na doença cardiovascular em humanos. Estudo transversal com 92 indivíduos com deficiência de mieloperoxidase, distúrbio genético que ocorre em 1:2000 a 1:5000 indivíduos, demonstrou uma redução significativa da prevalência de doença cardiovascular.⁶ Além disso, em estudos genéticos, polimorfismo funcional na região promotora do gene de mieloperoxidase, -463G/A, que leva a redução da expressão de mieloperoxidase tem sido associado a efeitos cardioprotetores significativos em indivíduos com genótipo G/A ou A/A.^{7,8}

Um crescente corpo de evidências suporta o papel da mieloperoxidase como participante central do elo entre inflamação e doença cardiovascular.^{9,10} Os mesmos oxidantes que são úteis em combater patógenos invasores têm mostrado, contudo, exercer efeitos pleiotróficos na vasculatura com impacto no desenvolvimento de aterosclerose, disfunção endotelial, instabilização de placa e resposta no remodelamento ventricular após injúria isquêmica.

Mecanismos da Ligação entre Mieloperoxidase e Doença Cardiovascular

A participação da mieloperoxidase na composição da carga lipídica do ateroma vascular, ativação de proteases, mecanismos de vasoconstrição e trombose torna consistente o envolvimento dessa heme proteína no desenvolvimento da doença aterosclerótica e suas complicações trombóticas.

a) Mieloperoxidase como uma enzima catalizadora da oxidação lipídica:

A modificação oxidativa do LDL-colesterol leva ao aumento de sua recaptação e degradação por macrófagos resultando em depósito de colesterol e formação de células espumosas, a marca celular das estrias gordurosas. O LDL oxidado é citotóxico e níveis circulantes de anticorpos diretamente contra LDL oxidado correlacionam-se com presença de doença arterial coronariana (DAC).¹¹ *Daugherty e cols.* Demonstraram, através de técnicas de imunohistoquímica, aumento dos níveis de mieloperoxidase e de produtos oxidativos gerados por leucócitos ativados na parede de ateromas em humanos.¹² Estudos recentes apontam os prováveis mecanismos pelos quais a mieloperoxidase é capaz de promover oxidação de lipídios e lipoproteínas *in vivo*:

-Oxidação lipídica via halogenação: a mieloperoxidase é a única enzima capaz de gerar espécies reativas halogenadas. *Ford e cols.* identificaram a ligação vinil éter-plasmalogênio, um fosfolípido abundante no sarcolema e membrana plasmática do miocárdio, como um alvo seletivo para oxidação por halogenados derivados de mieloperoxidases.¹³ Outros estudos demonstram que alguns produtos formados como o α -cloro aldeído e lisofosfolípidios insaturados são abundantes em ateromas humanos e possuem propriedades pro-aterogênicas. Níveis fisiológicos de α -cloro aldeído são potentes quimiotáticos de neutrófilos e lisofosfolípidios insaturados promovem a indução e expressão de *p*-selectina na superfície endotelial coronariana¹⁴. A mieloperoxidase reage com peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e ânion cloro em concentrações fisiológicas para produzir ácido hipocloroso (HOCl), um potente oxidante que pode levar a formação de clorotirosina. Estudos imunohistoquímicos e de espectrometria de massa demonstraram que lesões ateroscleróticas humanas são ricas em clorotirosina comparadas com íntima arterial normal.¹⁵

- Oxidação lipídica via radical intermediário tirosil: Produtos do radical tirosil estão aumentados em ateromas humanos, mas a contribuição da mieloperoxidase na formação desse intermediário da oxidação lipídica é pouco conhecida.¹⁶

- Oxidação lipídica via espécies reativas de nitrogênio: monócitos humanos ativados no plasma geram espécies reativas de nitrogênio capazes de iniciar a peroxidação lipídica usando o sistema mieloperoxidase- H_2O_2 -nitrato. Em uma série de estudos, *Podrez e cols.* caracterizaram esse sistema como a rota preferencial, utilizada por monócitos, para converter LDL em formas

aterogênicas que são reconhecidas pelo receptor CD36, o principal receptor de macrófagos para LDL oxidado diretamente envolvido na formação de células espumosas *in vivo*.¹⁷

Os produtos oxidativos da mieloperoxidase são encontrados em proporção até quatro vezes maior em LDL isolados de lesões ateroscleróticas comparado com LDL circulante levando a aceleração da formação de células espumosas através da nitratação da apoB-100 e recaptação de LDL por receptores CD36.¹⁸

Mais recentemente, estudos têm demonstrado que o HDL-colesterol é suscetível à modificação oxidativa por nitratação, halogenação e tirosilação mediadas por mieloperoxidase. Essas reações prejudicam o transporte reverso de colesterol dependente de ABCA-1 contribuindo na formação de lesões ateromatosas. Os níveis de HDL modificado são maiores em pacientes com doença arterial coronariana estabelecida que em controles e a apolipoproteína A-I é apontada como alvo para oxidação catalizada por mieloperoxidase determinando o prejuízo funcional da atividade ateroprotetora desta lipoproteína.^{19,20}

Esses diversos estudos demonstrando a mieloperoxidase como a principal enzima catalizadora da peroxidação lipídica em sítios de inflamação, preferencialmente através de oxidante derivados de óxido-nítrico (NO), suportam o envolvimento da mieloperoxidase no processo aterosclerótico diretamente por promover o desenvolvimento de lesões ricas em conteúdo lipídico.

b) Mieloperoxidase consumindo óxido nítrico (NO): contribuição para a disfunção endotelial

A disfunção endotelial vascular, afetando a resposta vasomotora ao NO, é um fenômeno bem estabelecido na doença cardiovascular. O aumento do consumo oxidativo do NO é um achado característico da disfunção endotelial e alguns mecanismos peroxidase-mediados têm sido recentemente estudados. *Abu-Soud e cols.* demonstraram que todos os membros da superfamília de heme peroxidases, da qual a mieloperoxidase é o protótipo, são capazes de cataliticamente consumir NO sob condições fisiológicas, limitando sua biodisponibilidade. Além do consumo catalítico, oxidantes gerados são capazes de inibir a atividade da NO sintetase e reduzir seus cofatores como o NADPH.²¹ *Eiserich e cols.*, demonstraram *in vivo* que a mieloperoxidase modula a resposta ao NO em aorta de ratos.²² Estudos histopatológicos demonstram acúmulo de mieloperoxidase no endotélio vascular e combinação com nitrotirosina no espaço subendotelial de lesões ateroscleróticas, interferindo localmente no efeito do NO na parede dos vasos.²³ Em humanos, níveis séricos de mieloperoxidase em 298 indivíduos demonstraram ser preditor independente de disfunção endotelial, avaliada pela resposta vasodilatadora mediada por fluxo da artéria braquial por ultrassom. Após ajuste para a presença de fatores de risco cardiovasculares tradicionais, medicações e presença de

DAC, indivíduos com níveis de mieloperoxidase no maior quartil apresentaram probabilidade 6,4 vezes maior de apresentar disfunção endotelial que no menor quartil.²⁴

c) Mieloperoxidase promovendo estresse oxidativo:

O consumo oxidativo de NO é algumas vezes acompanhado da formação de potentes oxidantes nitrados, espécies implicadas na aterogênese através de efeitos de dano oxidativo da parede dos vasos. Evidências *in vitro* sugerem a mieloperoxidase como uma rota alternativa para geração de oxidantes derivados de NO como o dióxido de nitrogênio (NO₂) e a nitrotirosina. Em estudo recentemente publicado, níveis plasmáticos de nitrotirosina foram um forte preditor independente de risco para doença arterial coronariana, com aumento de risco de seis vezes no maior quartil.²⁵

d) Mieloperoxidase como moduladora da cascata de proteases:

A maioria dos estudos avaliam o papel da mieloperoxidase na doença cardiovascular focando os estágios precoces do processo. Contudo, estudos recentes sugerem uma ação moduladora na cascata de proteases que participa das complicações agudas da aterosclerose, incluindo o desenvolvimento de placas vulneráveis, estímulo à trombogenicidade e à resposta ventricular a lesão tecidual oxidativa após infarto agudo do miocárdio (IAM).

- Potencial papel na ruptura de placa: Uma extensa infiltração de monócitos e neutrófilos é tipicamente descrita em placas fissuradas e trombosadas em autópsia de pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA).^{26,27} Em situações de ativação leucocitária, a mieloperoxidase é secretada de grânulos citoplasmáticos para fagolisossomas e espaço extracelular com extensa impregnação em locais de ruptura de placa. *Buffon e cols.* documentaram uma redução do conteúdo intracelular de mieloperoxidase leucocitária em pacientes com angina instável submetidos a cateterismo cardíaco em amostras coletadas do seio coronariano e da artéria femoral. O gradiente de ativação foi independente da localização da estenose responsável pela isquemia introduzindo o conceito da ativação leucocitária generalizada em um leito coronariano amplamente inflamado nas síndromes coronarianas agudas (SCA).²⁸

A ligação da mieloperoxidase com a ativação da cascata de proteases ocorre através da inativação oxidativa de inibidores de proteases (α -1-antitripsina, inibidor tecidual das metaloproteinases (TIMs) e inibidor do plasminogênio ativado PAI-1) e ativação de formas latentes de proteases como as proelastase e MMPs. As metaloproteinases afetam o remodelamento e estabilidade de placas ateroscleróticas. Estudos recente de *Fu e cols.* mostram a geração de espécies oxidativas de ácido hipocloroso (HOCl) por mieloperoxidasas ativando a pro-matrilisina (MMP-7)

capaz de promover degradação de matriz extracelular potencialmente relacionando-as ao mecanismo de ativação e ruptura de placa aterosclerótica.²⁹

Assim, através da ativação de metaloproteinases latentes e inativação de seus inibidores fisiológicos (p.ex, inibidor tecidual da metaloproteinase-1), a mieloperoxidase pode influenciar a estabilidade de placas ateroscleróticas e sua propensão a fenômenos trombóticos.

- Papel no aumento da trombogenicidade: Em estudo *in vitro*, foi demonstrado que HOCl pode induzir morte de células endoteliais e descamação, tanto por mecanismos de apoptose ou oncolíticos, e que concentrações subletais de HOCl aumentam a expressão de fator tecidual endotelial contribuindo para aumento de trombogenicidade.³⁰ Debris de células apoptóticas na circulação sistêmica servem como estímulo à ativação e agregação plaquetária.³¹ A habilidade da mieloperoxidase em reduzir a biodisponibilidade de NO torna a superfície endotelial, normalmente antitrombótica, em trombogênica via expressão de vários fatores protrombóticos e antifibrinolíticos. Em adição, os produtos da oxidação lipídica mediada por mieloperoxidase ativam células endoteliais no ateroma promovendo expressão de P-selectina na superfície favorecendo a adesão plaquetária.³²

-Papel da mieloperoxidase no remodelamento ventricular pós-IAM: Recentes perspectivas do papel da mieloperoxidase na cascata de proteases, via PAI1 – plaminogênio – plasmina têm sido descritas. Utilizando ratos com deficiência de mieloperoxidase, *Askari e cols.* mostraram evidências da participação da mieloperoxidase na inativação oxidativa do PAI-1. Essa complexa interpolação, inativação de um inibidor, resulta na ativação da cascata de proteases e conseqüente degradação de matriz extracelular com dilatação ventricular e prejuízo da função miocárdica. Foi observada uma melhora da função ventricular pós-infarto através da preservação da arquitetura miofibrilar.³³

Mieloperoxidase em Placas Ateroscleróticas e em “Lesões Culpadas”

Naruko e cols analisaram a presença de neutrófilos em 126 segmentos de artérias coronárias obtidos em autópsias ou durante procedimentos de aterectomia. Análise imunohistoquímica com diferentes anticorpos foi utilizada para a identificação de neutrófilos: anti-CD66b, elastase, mieloperoxidase mono e policlonal e CD11b. Foram estudados 58 pacientes; 13 com morte por infarto agudo do miocárdio (IAM) e 45 por doenças não-cardiovasculares (grupo controle). Todas as placas rotas (n=8) ou erosadas (n=5) dos pacientes com IAM expressaram infiltração de neutrófilos comparados com rara detecção em lesões coronarianas de pacientes com morte não-cardíaca, somente 2 de 87 lesões ateroscleróticas. Achados similares foram obtidos em espécimes de aterectomia em 35 pacientes com angina estável (AE) e 32 com angina instável (AI). Nos pacientes

com AI foi documentada a expressão de neutrófilos em 14 das 32 lesões culpadas (44%). Nos pacientes com AE somente 2 das 35 lesões (6%) continham neutrófilos. Na análise morfométrica, a área macrófago-positiva foi maior em placas rotas e erosadas que em coronárias com espessamento difuso intimal, lesões hiper celulares ou com placas fibrosas avançadas. Essas observações sugerem que a infiltração de neutrófilos está ativamente associada com eventos coronarianos agudos.²⁶

Sugiyama e cols. demonstraram em placas ateroscleróticas de pacientes com morte súbita, maior expressão de mieloperoxidase nos locais de ruptura, em erosões superficiais e no core lipídico enquanto estrias gordurosas exibiram menor expressão. Em adição, foi demonstrada associação da expressão de mieloperoxidase nos macrófagos e de HOCL por técnicas de imunohistoquímica em lesões culpadas.²⁷

Mieloperoxidase em Doença Coronariana Estável

Zhang e cols., conduziram um estudo caso-controle para determinar a associação entre níveis de mieloperoxidase e a prevalência de doença arterial coronariana (DAC) em 158 pacientes submetidos a cateterismo cardíaco com DAC estabelecida (infarto ou revascularização prévia, lesões $\geq 50\%$ em uma ou mais artérias coronarianas) e 175 pacientes sem DAC angiograficamente significativa (controles). Os níveis de mieloperoxidase por leucócito e por mililitro de sangue foram ambos significativamente maiores em pacientes com DAC que em controles ($p < 0,001$). Em modelos multivariados, ajustando para fatores de risco tradicionais, escore de risco de Framingham e contagem de leucócitos, os níveis de mieloperoxidase foram significativamente associados com a presença de DAC com RC de 11,9 (IC95% 5,5-25,5) para o maior quartil de mieloperoxidase leucocitária e 20,4 (IC95% 8,9-47,2) para a mieloperoxidase sérica.³⁴

Mieloperoxidase em Pacientes com Dor Torácica

Brennan e cols., avaliaram o valor dos níveis plasmáticos de mieloperoxidase como preditor de risco para eventos cardiovasculares em 604 pacientes consecutivos atendidos no departamento de emergência por dor torácica com suspeita de origem cardíaca. A dosagem de mieloperoxidase na admissão, tempo médio de 4 horas do início da dor, foi preditor independente de risco para eventos coronarianos maiores em 30 dias (infarto, necessidade de revascularização ou óbito); RC 2º qtl 1,7 (1,1-2,8), 3º qtl 3,2(2,0-5,4) e 4º qtl 4,7(2,8-7,7) e em 6 meses. A estimativa de risco foi ajustada para

outras variáveis como sexo, idade, proteína-C-reativa, dislipidemia, revascularização prévia, história de IAM ou alterações eletrocardiográficas. A incidência de infarto do miocárdio aumentou com os quartis de mieloperoxidase: 13,9% no primeiro quartil (<119,4pM), 16,6% no qtl 2 (119,4-197,9pM), 25,2% no qtl 3 (198-393,9pM) e 38,4% no qtl 4 (>394pM). Em pacientes sem evidência de necrose, definida pela dosagem de troponina T negativa (<0,1ng/ml) em 16 horas de monitorização, o risco de revascularização e eventos cardíacos maiores combinados em 30 dias e 6 meses também foi maior com o aumento dos quartis de mieloperoxidase ($p<0,001$). Utilizando o ponto de corte de 198pM derivado da curva ROC; a adição de mieloperoxidase à troponina, como teste de rastreamento, melhora a habilidade de identificar pacientes com risco de eventos em 30 dias de 58% para 84,5% ($p<0,001$). Níveis de mieloperoxidase mostraram uma fraca correlação com pico de troponina T ($r=0,21$; $p<0,001$), proteína-C-reativa ($r=0,10$; $p=0,01$) e idade ($r=0,11$; $p=0,01$) mas não mostraram correlação com contagem de leucócitos totais ($p=0,11$). Análise estratificada quanto ao gênero revelou que apesar dos níveis de mieloperoxidase serem menores no sexo feminino, foram similarmente preditores significativos de risco em ambos os sexos. Esse é o único trabalho mostrando a potencial utilidade do uso da dosagem de mieloperoxidase na triagem de pacientes na emergência, para estratificação do risco para eventos cardiovasculares e mais importante, mesmo em pacientes onde foi excluído infarto, baseado na medida de troponina T, a elevação dos níveis de mieloperoxidase na apresentação foi preditora de eventos. Outra vantagem é que enquanto os níveis circulantes de troponina aumentam em 3-6 horas após injúria miocárdica, os níveis de mieloperoxidase foram significativamente elevados na apresentação (mesmo em 2 horas de início dos sintomas) em pacientes com troponina T inicialmente negativa. Esses achados sugerem que a mieloperoxidase seja um marcador de SCA precedendo a necrose, desta forma um preditor de placa vulnerável. Estudos adicionais avaliando os níveis de mieloperoxidase como preditor de risco cardiovascular a curto e longo prazo bem como o potencial benefício em utilizá-lo para definir estratégias terapêuticas são necessários.³⁵

Mieloperoxidase em SCA

Investigadores do estudo CAPTURE (C7E3 Anti-Platelet Therapy in Unstable Refractory angina) que incluiu 1090 pacientes com SCA e angina recorrente necessitando intervenção coronariana percutânea (ICP) randomizados para receber abxicimab ou placebo, investigaram a informação prognóstica dos níveis de mieloperoxidase para identificação de pacientes com risco aumentado de eventos cardiovasculares. Níveis séricos de mieloperoxidase mostraram correlação

com fatores de risco tradicionais mas não se correlacionaram com níveis de troponina T, CD-40 ligante solúvel, proteína-C-reativa ou alterações eletrocardiográficas no segmento ST. Contudo, pacientes com níveis elevados de mieloperoxidase ($>350\mu\text{g/L}$), 31,3% da amostra, experimentaram um marcado aumento de risco para o desfecho morte ou infarto em 72 horas até 6 meses, RR 2,25(1,32-3,8). Em particular, níveis de mieloperoxidase $>350\mu\text{g/L}$ identificaram um subgrupo de pacientes sob risco aumentado para eventos mesmo apresentando níveis de troponina T abaixo de $0,01\mu\text{g/L}$, (15,9% vs 2%, $p=0,001$). No modelo multivariado incluindo outros biomarcadores, troponina T (RR 1,99; $p=0,02$), Proteína-C-Reativa (RR 1,25; $p=,04$), fator de crescimento endotelial (RR 1,87; $p=0,04$), CD40 ligante (RR 2,78; $p<0,001$) e mieloperoxidase (RR 2,11; $p=0,008$) foram todos preditores independentes de eventos no seguimento de 6 meses.³⁶

Em pacientes com SCA, níveis de mieloperoxidase predizem aumento de risco para eventos cardiovasculares subseqüentes e estende as informações prognósticas de outros biomarcadores tradicionais. Junto com troponina T, mieloperoxidase identificou 95% de todos os eventos adversos do estudo CAPTURE. A estratificação de risco em pacientes com SCA é o principal objetivo para selecionar o regime terapêutico farmacológico e intervencionista. Até o momento, troponina é o melhor marcador prognóstico estabelecido para predizer eventos e identificar pacientes com maior benefício para estratégias agressivas. Como reflete necrose miocárdica, esforços têm sido estabelecidos para identificar pacientes em risco durante estágios mais precoces da doença. A mieloperoxidase sinaliza e identifica o estado de inflamação aguda da circulação coronariana pelo aumento da ativação de neutrófilos que precede a injúria miocárdica. Esses achados encorajam o desenvolvimento de estratégias farmacológicas que modulem a atividade catalítica desta enzima.

Biasucci e cols. conduziram um estudo para avaliar a prevalência e o momento de ativação de neutrófilos no curso das SCA e a relação temporal entre os episódios de isquemia recorrente e a ativação de neutrófilos. Avaliaram o índice de mieloperoxidase intracelular que quantifica a atividade média da mieloperoxidase em toda a população de neutrófilos. Em indivíduos normais o índice é próximo à zero. Valores positivos aparecem quando os neutrófilos estão ricos em mieloperoxidase e valores negativos quando há depleção da enzima, que tipicamente ocorre após ativação de neutrófilos. O índice intracelular foi significativamente reduzido em pacientes com angina instável ($n=30$) e infarto do miocárdio ($n=16$) comparado com pacientes com angina estável crônica ($n=40$) e indivíduos normais ($n=26$); indicativo da liberação enzimática pelos neutrófilos relacionada à sua ativação. Durante o acompanhamento dos pacientes, não houve variação significativa no índice de mieloperoxidase intracelular nos pacientes com AI ou IAM, medidos a cada 6 h nas primeiras 24h, 48h, 72h e na alta hospitalar. Os pacientes admitidos na unidade coronariana permaneceram sob

monitorização eletrocardiográfica com Holter para avaliação de episódios isquêmicos recorrentes que foram documentados em 23 dos pacientes com angina instável. Não houve alteração no índice de mieloperoxidase antes ou após episódios isquêmicos comparados com valores basais, sem correlação com o momento ou duração do episódio isquêmico. Pacientes com angina estável foram submetidos a teste de esforço de acordo com protocolo de Bruce, 10 de 24 pacientes apresentaram isquemia miocárdica durante o teste. Da mesma forma, não foram observadas diferenças significativas entre o índice de mieloperoxidase antes ou após esforço tanto nos pacientes com resultado positivo ou negativo no teste.³⁷

Mieloperoxidase e Terapêutica

A participação da mieloperoxidase com suas atividade pro-aterogências em diversos estágios da doença cardiovascular tem estimulado o interesse no desenvolvimento de terapêuticas específicas anti-mieloperoxidase. Uma grande dificuldade no desenvolvimento de inibidores é a preocupação que a droga possa comprometer a defesa imune inata.

Interessantemente, as estatinas tem demonstrado reduzir os níveis de oxidantes derivados de mieloperoxidase, principalmente nitrotirosina, independente dos efeitos de redução de lipídios sugerindo propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que devem ser incluídas nos efeitos pleiotrópicos atribuídos a estas drogas.^{25,38}

Um ensaio clínico incluindo 78 pacientes com SCA, randomizados para tratamento com 10mg de atorvastatina ou tratamento convencional sem hipolipemiantes, demonstrou redução adicional dos níveis de mieloperoxidase após uma semana de tratamento (16% vs. 8%, $p=0,01$). Não houve correlação entre redução de mieloperoxidase e PCR neste estudo.³⁹

Baldus e cols. avaliaram o efeito da administração de heparina durante o cateterismo cardíaco em 109 pacientes, demonstrando um aumento nos níveis de mieloperoxidase plasmática induzida por heparina que se correlacionou com melhora da função endotelial. Estudos envolvendo cultura de células endoteliais revelam que a mieloperoxidase liga-se a superfície endotelial e sua transcitose para o espaço subendotelial depende de um sistema heparinóide-glicosaminoglicano. Desta forma, a mobilização da mieloperoxidase associada ao vaso pode representar um importante mecanismo pelos quais as heparinas exercem efeitos antiinflamatório e aumentam a biodisponibilidade de NO vascular.⁴⁰

Conclusão:

A mieloperoxidase tem sido relacionada ao desenvolvimento da placa rica em lipídios por oxidação do LDL, disfunção endotelial pelo consumo de óxido nítrico e ativação da cascata de proteases afetando a estabilidade e trombogenicidade da placa aterosclerótica e a resposta tissular a injúria oxidativa e inflamatória. Há evidências, por conseguinte, da participação dessa proteína no desenvolvimento de manifestações agudas e crônicas da doença cardiovascular.

Pelo conhecimento atual, dados sugerem que mieloperoxidase pode servir tanto como marcador de doença cardiovascular, promovendo informações independentes no diagnóstico e prognóstico de pacientes e também como potencial causador da progressão e desestabilização de lesões ateroscleróticas no momento da isquemia aguda. A capacidade dos níveis de mieloperoxidase em prever a probabilidade de eventos clínicos sugerem sua participação na transição de placas estáveis em vulneráveis.

Ainda não é claro, o valor preditivo adicional dos níveis de mieloperoxidase na estratificação de risco para incorporá-lo à prática clínica como sinalizador de vulnerabilidade de placa. Novos estudos são necessários para confirmar sua habilidade diagnóstica e prognóstica nas diferentes formas de apresentação da cardiopatia isquêmica.

Referências Bibliográficas:

1. Hansson GK. *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*. N Engl J Med 2005; 352(16):1685-95.
2. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson HL, Cannon RO, Criqui M, Fald Y, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. *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.
3. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. *C-Reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients*. J Am Coll Cardiol 2006;47:C19-31.
4. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate H, Pagani F, Christenson RH, Mockel M, Danne O, Jaffe. *Future markers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome*. Chin Chem 2005, 51(5):810-24
5. Arnhold J. *Free radicals – friends or foes? Properties, functions, and secretion of human myeloperoxidase*. Biochemistry (Moscow) 2004; 69(1): 4-9.
6. Kutter D, Devaquet P, Vanderstocken G, Paulus JM, Marchal V, Gothot A. *Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit?* Acta Haematol 2000;104:10-15.
7. Nikpoor B, Turecki G, Fournier C, Theroux P, Rouleau GA. *A functional myeloperoxidase polymorphic variant is associated with coronary artery disease in French-Canadians*. Am Heart J 2001;142:336-9.
8. Asselbergs FW, Reynolds WF, Cohen-Tervaert JW, Jessurun GA, Tio RA. *Myeloperoxidase polymorphism related to cardiovascular events in coronary artery disease*. Am J Med 2004;116:429-30.
9. Nicholls SJ, Hazen SL. *Myeloperoxidase and cardiovascular disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1102-1111.

10. Brennan ML, Hazen S. *Emerging role of myeloperoxidase as oxidant stress markers in cardiovascular risk assessment*. *Curr Opin in Lipidology* 2003;14:353-59.
11. Lehtimäki T, Lehtinen S, Solakivi T, Nikkila M, Jaakkola O, Jokela H, Ylä-Herttuala S, Luoma JS, Koivula T, Nikkari T. *Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein in patients with angiographically verified coronary artery disease*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:23-7.
12. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, et al. *Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation is expressed in human atherosclerotic lesions*. *J Clin Invest* 1994;437-44.
13. Albert CJ, Crowley JR, Hsu FF, Thukkani AK, Ford DA. *Reactive brominating species produced by myeloperoxidase target the vinyl ether bond of plasmalogens*. *J Biol Chem* 2002;277:4694-4703.
14. Thukkani AK, McHowart J, Hsu FF, Brennan ML, Hazen SL, Ford DA. *Identification of alpha-chloro fatty aldehydes and unsaturated lysophosphatidylcholine molecular species in human atherosclerotic lesions*. *Circulation* 2003;108:3128-3133.
15. Hazen SL, Heinecke JW. *3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima*. *J Clin Invest* 1997;99:2075-81.
16. Leeuwenburg C, Rasmussen JE, Hsu FF, Mueller DM, Pennathur S, Heinecke JW. *Mass spectrometric quantification of markers for protein oxidation by tyrosyl radical, copper, and hydroxyl radical in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic plaques*. *J Biol Chem*. 1997;272:3520-6.
17. Podrez EA, Schmidt D, Hoff HF, Hazen SL. *Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro*. *J Clin Invest* 1999;103:1547-60.
18. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein RL, Hajjar DP, Cohen PA, Frazier WA, Hoff HG, Hazen SL. *Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species*. *J Clin Invest* 2000;105:1095-108.
19. Pennathur S, Bergt C, Shao B, Byun J, Kassim SY, Singh P, McDonald TO, Brunzell J, Chait A, O'Ram JF, O'Brien K, Geary RL, Heinecke JW. *Human*

- atherosclerotic intima and blood of patients with established coronary artery disease contain high density lipoprotein damaged by reactive nitrogen species.* J Biol Chem 2004;279: 42977-83.
20. Zheng L, Nukuna B, Brennan ML, Sun M, Goormastic M, Settle M, Schmitt D, Fu X, Thomson L, Fox PL, Ischiropoulos H, Smith JD, Kinter M, Hazen SL. *Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease.* J Clin Invest 2004;114:529-41.
 21. Abu-Soud HM, Hazen SL. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. J Biol Chem 2000;275:37524-32.
 22. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, Ma W, Zhang C, Toussou A, Castro L, Lulis AJ, Nauseef WM, White CR, Freeman BA. *Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase.* Science 2002;296:2391-4.
 23. Baldus S, Eiserich HP, Mani A, Castro L, Figueroa M, Chumley P, MaW, Toussou A, White CR, Bullard DC, Brennan ML, Lulis AJ, Moore KP, Freeman BA. *Endothelial transcytosis of myeloperoxidase confers specificity to vascular ECM proteins as targets of tyrosine nitration.* J Clin Invest 2001;108:1759-70.
 24. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann S, Goormastic M, Shishehbor MH, Penn MS, Keaney JF, Hazen SL. *Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans.* Circulation 2004;110:1134-9.
 25. Shishehbor MH, Aviles RJ, Brennan ML, Fu X, Goormastic M, Pearce GL, Gokce N, Keaney JF, Penn MS, Sprecher DL, Vita JA. *Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy.* JAMA 2003;289:1675-80.
 26. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal A, van der Loos CM, Itoh A, Komatsu R, Ikura Y, Ogami M, Shimada Y, Ehara S, Yochiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE. *Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes.* Circulation 2002 ;106 :2894-2900.
 27. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. *Macrophage myeloperoxidase regulation by macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes.* Am J Pathol 2001;158:879-91.

28. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. *Widespread coronary inflammation in unstable angina*. N Engl J Med 2002;347:5-12.
29. Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. *Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7): a mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase*. J Biol Chem 2001;276:41279-41287.
30. Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, Nakamura S, Ogawa H, Libby P. *Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:1309-14.
31. Bombeli T, Schwartz BR, Harlan JM. *Endothelial cells undergoing apoptosis become proadhesive for nonactivated platelets*. Blood 1999;93:3831-38.
32. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. *Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis?* Circulation 2004;109:1127-33.
33. Askari AT, Brennan ML, Zhou X, Drinko J, Morehead A, Thomas JD, Topol EJ, Hazen SL, Penn MS. *Myeloperoxidase and plasminogen activator inhibitor 1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction*. J Exp Med 2003;197:615-24.
34. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, Topol EJ, Sprecher DL, Hazen SL. *Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease*. JAMA 2001;286:2136-42.
35. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen S. *Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain*. N Engl J Med 2003; 349:1595-1604.
36. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Münzel T, Simoons ML, Hamm CW. *Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes*. Circulation 2003;108:1440-5.
37. Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, Zini G, Monaco C, Caligiuri G, Tommasi M, Rebuffi AG, Maseri A. *Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction but its reduction is not related to ischemia*. J Am Coll Cardiol 1996;67:611-6.

38. Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, Hazen SL. *Statin promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways*. *Circulation* 2003; 108:426-31.
39. Zhou T, Zhou S, Qi S, Shen X, Zeng G, Zhou H. *The effect of atorvastatin on serum myeloperoxidase and CRP levels in patients with acute coronary syndrome*. *Clin Chim Acta* 2006; 368:168-172.
40. Baldus S, Rudolph V, Roiss M, Ito WD, Rudolph TK, Eiserich JP, Sydow K, Lau D, Szöcs K, Klinke A, Kubala L, Berglund L, Schrepfer S, Deuse T, Haddad M, Risiu T, Klemm H, Reichenspurner HC, Meinertz T, Heitzer T. *Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase*. *Circulation* 2006;113:1871-8.

ARTIGO EM PORTUGUES

Valor prognóstico da mieloperoxidase na doença arterial coronariana:

comparação entre pacientes estáveis e instáveis

Raquel Melchior Roman

Carisi Anne Polanczyk

Programa de Pós-graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Título abreviado: Mieloperoxidase em angina estável e instável

Palavras-chaves: Mieloperoxidase, Inflamação, Síndrome Coronariana Aguda, Angina estável, Proteína-C-Reativa.

Endereço para correspondência:

Raquel M. Roman
Rua Capitão Eleutério, 111/202
99010-060, Passo Fundo, RS,
Fone: 54 3327 0056
Fax: 54 3335 1313
e-mail: raquelmelchior@yahoo.com.br

Resumo

Racional: A aterosclerose é caracterizada por um processo inflamatório crônico onde a mieloperoxidase (MPO), enzima secretada por neutrófilos ativados com propriedades pró-aterogênicas, tem sido diretamente relacionada com o processo de instabilização da doença.

Objetivo: Comparar os níveis de MPO em pacientes com cardiopatia isquêmica instável e estável e avaliar seu valor prognóstico independente para eventos cardiovasculares.

Métodos: Mieloperoxidase e proteína C-reativa (PCR) foram mensuradas em duas coortes prospectivas de pacientes com doença arterial coronariana, incluindo 178 pacientes com angina estável do Ambulatório de cardiopatia isquêmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e 130 pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) atendidos na emergência do HCPA.

Resultados: Os níveis dos marcadores inflamatórios MPO e PCR foram significativamente mais elevados nos pacientes com SCA [MPO 93 pM (54-127) vs. 9,9 pM (5-21) e PCR-as 24±33mg/l vs. 4±5 mg/l]. Nos pacientes com angina estável, níveis de PCR-as >3mg/l foram associados a risco três vezes maior de desenvolver novos eventos cardiovasculares no seguimento médio de 13± 4meses, entretanto, neste grupo não houve associação significativa entre os níveis de MPO e desfechos. Nos pacientes com SCA, dosagem única de MPO na admissão na emergência mostrou-se preditor independente de pior prognóstico durante a internação hospitalar, RC 3,8 (IC95% 1,2-12) para eventos cardiovasculares (óbito, angina recorrente, insuficiência cardíaca e arritmia). Níveis de PCR apresentaram relação com mortalidade hospitalar nos pacientes com SCA, mas não foram preditores independentes de eventos combinados.

Conclusão: Níveis elevados de mieloperoxidase nos pacientes com SCA sugerem sua participação no processo de vulnerabilidade de placa, enquanto que elevação de PCR foi preditora de eventos cardíacos em pacientes estáveis. Estes dados apontam para um papel distinto dos marcadores inflamatórios na evolução da doença arterial coronariana

Unitermos: Mieloperoxidase, Inflamação, Síndrome Coronariana Aguda, Angina Estável, Proteína-C-Reativa.

Introdução

A inflamação tem sido relacionada a diversas etapas do processo de desenvolvimento da doença aterosclerótica, desde a deposição de conteúdo lipídico e formação da placa até suas complicações trombóticas^{1,2}. A ruptura de placas vulneráveis com formação de trombo intraluminal representa a mais importante transformação de lesões coronarianas estáveis em clinicamente instáveis, e crescentes evidências têm demonstrado associação com infiltração de leucócitos, sua ativação e degranulação, em indivíduos com síndromes isquêmicas agudas.³⁻⁵

A mieloperoxidase (MPO) é a principal enzima constituinte dos grânulos azurófilos primários dos neutrófilos e é prontamente liberada após ativação por diferentes agonistas.⁶ Há aproximadamente uma década, a MPO foi identificada em placas ateromatosas humanas e tem surgido como importante participante do processo de desenvolvimento e progressão da doença aterosclerótica^{7,8}. Apresenta potentes propriedades pro-aterogênicas como catalização da oxidação do LDL-colesterol e formação de células espumosas, promoção do estresse oxidativo, consumo de óxido nítrico e ativação de metaloproteinases.^{9,10} Em estudos clínicos conduzidos em pacientes com síndromes coronarianas agudas, os níveis de MPO elevados foram associados com pior prognóstico e ocorrência de eventos cardiovasculares¹¹⁻¹³.

O papel da MPO na transição de quadros estáveis de doença arterial coronariana (DAC) para manifestações agudas de angina e infarto do miocárdio é ainda pouco entendido, permanecendo dúvidas se a MPO é um marcador do processo de ruptura da placa ou diretamente contribui para lesão tecidual. A análise comparativa dos níveis de MPO nestas duas condições clínicas pode auxiliar no entendimento da relação deste marcador inflamatório com a causalidade de eventos cardíacos. O objetivo deste estudo é comparar os níveis de MPO entre pacientes com cardiopatia isquêmica instável e estável e avaliar seu valor prognóstico em relação à incidência de eventos cardiovasculares maiores.

Métodos

Pacientes

Este estudo é observacional, prospectivo, aninhado em duas coortes de pacientes com doença arterial coronariana, atendidos em um hospital geral universitário de cuidados terciários. Foram incluídos pacientes atendidos na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com diagnóstico clínico de síndrome coronariana aguda (SCA) e pacientes com cardiopatia isquêmica estável em acompanhamento ambulatorial. Todos assinaram termo de consentimento informado e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

A seleção dos pacientes estáveis foi realizada na coorte do Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica do HCPA. Doença arterial coronariana (DAC) foi definida pela presença de ao menos um dos seguintes critérios: história e evidência eletrocardiográfica de infarto, presença de lesões coronarianas obstrutivas >50% na angiografia coronariana ou procedimentos de revascularização miocárdica prévios, angina estável com testes não-invasivos sugestivos de isquemia. Foram excluídos pacientes com eventos cardiovasculares ou procedimentos de revascularização nos últimos três meses, indivíduos com neoplasia, distúrbios imunológicos conhecidos ou qualquer condição inflamatória ou infecção ativa.

A seleção dos pacientes instáveis foi realizada de uma coorte de 740 pacientes consecutivos com sintoma de dor torácica atendidos pelo Serviço de Emergência no período de outubro de 2000 a janeiro de 2002 que realizaram coleta de amostras de soro para dosagem de marcadores bioquímicos. Em uma subamostra não selecionada de 363 pacientes foram dosados níveis de troponina T e considerado os novos critérios de diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, perfazendo um total de 159 casos de Síndrome Coronariana Aguda ¹⁴. Deste grupo alvo de indivíduos, foram excluídos 29 casos com amostras recongeladas consideradas inadequadas para esta análise. O subgrupo de 130 pacientes, com amostras de sangue disponíveis,

apresentou características clínicas, laboratoriais e desfechos hospitalares semelhantes à amostra total de casos de SCA avaliados (dados não apresentados).

Seguimento e Desfechos de Interesse

A evolução dos pacientes com SCA e os desfechos clínicos foram acompanhados prospectivamente durante a internação hospitalar (óbito, angina recorrente, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia grave ou necessidade de revascularização miocárdica) e posteriormente através de busca ativa em registros de prontuário. Os pacientes receberam os cuidados diagnósticos e terapêuticos conforme rotina assistencial sem conhecimento ou interferência dos pesquisadores. A coleta de sangue periférico foi realizada no momento da admissão na emergência com processamento e armazenamento no Banco de Soro no Laboratório de Pesquisa Experimental Cardiovascular.

Os pacientes estáveis foram avaliados trimestralmente em regime ambulatorial. Neste grupo houve 3,4% de perdas no seguimento. No acompanhamento dos casos foi avaliada a ocorrência dos seguintes eventos cardiovasculares: óbito, infarto agudo do miocárdio (IAM), internação por suspeita de SCA, necessidade de revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica.

Na medida em que a ocorrência de eventos é diferente entre pacientes com DAC estável e instável, os eventos analisados em cada uma das coortes levaram em consideração estes aspectos.

Análise Bioquímica

As amostras de soro foram coletadas em frascos com EDTA, centrifugadas e armazenadas a -70°C. Os níveis de mieloperoxidase foram dosados pela técnica de ELISA conforme instruções do fabricante (Bioxytech® MPO-EIA, *Oxis Research, Inc.*, Portland, Oregon, USA). Para cada placa foi obtida uma curva padrão plotando os valores de absorbância em 405nm em função de concentrações padrões de MPO em ng/ml.

Para dosagens dos níveis de proteína-C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as) foram utilizados ensaios ELISA ultra-sensíveis padronizados no Serviço de Bioquímica do HCPA determinados por Imunonefelometria (*Dade Behring*, Behring Diagnostic, Alemanha), com coeficiente de variação inferior a 5%. O limite inferior de detecção foi de 0,16 mg/l.

Análise de Dados

Variáveis contínuas são apresentadas por média \pm desvio-padrão ou mediana \pm amplitude interquartis (AIQ) e variáveis categóricas como números e porcentagem.

Como os níveis de mieloperoxidase não apresentam distribuição Gaussiana, testes não paramétricos foram utilizados na análise dos dados. Diferenças entre grupos e associação entre variáveis categóricas foram avaliadas por Teste de Wilcoxon, Kruskal-Wallis ou Qui-quadrado. Correlação entre variáveis contínuas foi estabelecida pelo coeficiente de Spearman. A análise de regressão de Cox foi utilizada para estimar o risco relativo para desfechos cardíacos, sendo categorizados os pacientes de acordo com níveis baixos ou elevados de marcadores inflamatórios, ajustados para o efeito das características basais e outros marcadores bioquímicos (variáveis com $p < 0,10$ foram incluídas no modelo). A análise da MPO foi conduzida com ponto de corte acima da mediana ($=93,3$ pM) e também pelos níveis de quartis, com resultados semelhantes. O ponto de corte utilizado para níveis de PCR-as foi de 3mg/l. Foram utilizadas curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) para análise univariada dos marcadores séricos.

As análises foram realizadas através do *software* SPSS 11.5 for Windows. As diferenças serão consideradas estatisticamente significativas para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Foram avaliados 130 pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) e 178 com angina estável. As características dos pacientes estudados nas coortes são apresentadas na Tabela 1. Os

pacientes com SCA apresentaram menor prevalência de diabetes, dislipidemia e procedimentos de revascularização prévios e maior prevalência de tabagismo ativo que pacientes com cardiopatia isquêmica estável.

A coorte de pacientes com cardiopatia isquêmica estável foi acompanhada trimestralmente por período médio de 13 ± 4 meses. Neste período, 30 (16,9%) pacientes apresentaram um evento agudo cardiovascular (2 óbitos, 13 internações por SCA, 8 atendimentos na emergência por dor torácica e 7 procedimentos de revascularização miocárdica).

A coorte de pacientes com SCA foi acompanhada durante a fase hospitalar, onde 21 (16,2%) evoluíram com complicações cardiovasculares (6 óbitos, 12 pacientes com angina recorrente, 6 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e 1 com arritmia grave). A taxa de revascularização miocárdica neste grupo foi de 49,2%.

Marcadores Inflamatórios

A coleta de soro nos pacientes admitidos com SCA foi realizada em 6,3 horas após admissão na emergência, sendo encontrado níveis elevados dos marcadores inflamatórios, mediana de MPO 93 pM (AIQ 54-127), média de PCR-as 24 ± 33 mg/l. Nos pacientes estáveis avaliados durante consulta ambulatorial de rotina, os níveis séricos observados foram significativamente menores [mediana de MPO 9,9 pM (5-21) e PCR de 4 ± 5 mg/l] (Figura 1).

Houve correlação linear significativa entre os marcadores MPO e PCR ($r = 0,39$; $p < 0,001$) nos 308 indivíduos estudados e também no subgrupo de pacientes instáveis.

Valor Prognóstico dos Marcadores nos Pacientes Estáveis

Os pacientes com angina estável apresentaram níveis de colesterol total de 185 ± 46 mg/dl, LDL-colesterol de 105 ± 37 mg/dl, HDL de $42 \pm 1,4$ mg/dl e triglicerídeos de 187 ± 148 mg/dl. A

depuração da creatinina endógena (DCE), calculada pela fórmula de Cockcroft & Gault, foi em média 77 ± 28 ml/min e o índice de massa corporal (IMC) : 28 ± 4 kg/m².

O tratamento farmacológico prescrito estava de acordo com as recomendações vigentes, a maioria dos pacientes em uso de antiplaquetários, beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensinogênio (ECA) e 86% em uso regular de estatina (Tabela 1).

Os níveis de PCR foram maiores naqueles pacientes que desenvolveram novos eventos cardiovasculares ($5,4 \pm 4,5$ vs. $3,7 \pm 5,0$ mg/l, $p=0,02$), entretanto não houve diferença significativa entre os níveis de MPO [$10,9$ (4-29) vs. $10,6$ (5-19) pM, $p=0,48$].

Na análise de sobrevida univariada, dicotomizando valores de PCR-as, aqueles pacientes com níveis maiores que 3mg/l apresentaram mais desfechos cardiovasculares no seguimento (Figura 2). Além dos níveis de PCR-as, dosagem de LDL-colesterol > 130mg/dl, tabagismo ativo e redução da fração de ejeção foram relacionados com a incidência de eventos cardiovasculares em longo prazo. Após ajuste para estas variáveis, PCR-as ≥ 3 mg/l e queda da fração de ejeção mantiveram-se como marcadores independentes de pior prognóstico no seguimento (Figura 3).

Valor Prognóstico dos Marcadores nos Pacientes Instáveis

Dos pacientes avaliados na emergência com síndrome coronariana aguda, 21% apresentavam supradesnível do segmento ST no eletrocardiograma (ECG) e 44% infradesnível de ST ou inversão de onda T. Oitenta e quatro (64,6%) pacientes apresentaram níveis de troponina T >0,01 ng/dl durante a internação.

No manejo terapêutico inicial destes pacientes na emergência, 90% receberam aspirina, 77% nitrato, 78% beta-bloqueadores, 52% inibidores da ECA, 78% heparina e 17% antagonistas do cálcio. Durante o seguimento hospitalar, 61,5% dos pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco, 40% à intervenção coronariana percutânea e 11,5% à cirurgia de revascularização miocárdica. A incidência de óbito durante a internação foi de 4,6%.

Nestes 130 pacientes, houve associação entre os níveis de MPO e a necessidade de revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica durante a internação, sendo níveis mais elevados observados naqueles submetidos a procedimentos (mediana MPO 100,6 vs. 83,2 pM ; $p=0,05$).

Quanto à incidência de eventos cardiovasculares combinados, a mediana de MPO no grupo com eventos foi mais elevada que naqueles indivíduos sem eventos, 100pM (60-132) vs. 81,5 pM (50-117). Após estratificação de acordo com níveis de MPO, pacientes com dosagens acima do percentil 50 (MPO > 93,3 pM), apresentaram uma incidência três vezes maior de eventos cardiovasculares combinados durante a internação (óbito, angina recorrente, ICC, e arritmia grave), razão de chances de 2,95 (IC 95% 1,1-8,2; $p=0,03$) (Figura 4).

Na análise de regressão logística, além da MPO, foram preditores de eventos cardiovasculares independentes idade, dislipidemia e presença de alterações isquêmicas no eletrocardiograma da admissão. Níveis de MPO elevados na admissão conferiram um risco de 3,8 (IC 95%:1,2-12) de eventos cardiovasculares. (Figura 5).

Níveis elevados de PCR-as apresentaram relação com mortalidade intra-hospitalar independente dos demais preditores de óbito (idade, diabetes, dislipidemia, disfunção ventricular, insuficiência renal e troponina elevada). Níveis de PCR-as nos pacientes que evoluíram para óbito foram de 71,1 mg/l vs. 21,3 mg/l, entretanto após ajuste de outras variáveis incluindo MPO, PCR não permaneceu como preditor independente de eventos combinados na fase aguda hospitalar.

Discussão

Neste trabalho, encontramos níveis significativamente mais elevados dos marcadores inflamatórios mieloperoxidase e proteína-C reativa nos pacientes com síndromes isquêmicas agudas. Além disso, a implicação prognóstica destes marcadores foi distinta entre as

apresentações clínicas da cardiopatia isquêmica analisadas. Na coorte de pacientes estáveis, níveis de PCR-as >3mg/l foram associados a risco três vezes maior de novos eventos cardiovasculares. Nos pacientes com SCA, dosagem única de MPO na admissão na emergência mostrou-se preditor de eventos cardiovasculares durante a internação hospitalar.

A aterotrombose tem sido amplamente reconhecida como um processo inflamatório crônico e dinâmico no qual fases de atividade inflamatória e trombótica desencadeiam as apresentações clínicas das síndromes isquêmicas. Inúmeros mediadores deste processo com diferentes atividades biológicas têm sinalizado a intensidade da atividade inflamatória local e sistêmica. A importância desses biomarcadores está em precocemente identificarmos os pacientes vulneráveis a desenvolver eventos cardiovasculares.¹⁵⁻¹⁸

Inúmeras evidências têm demonstrado as propriedades aterogênicas da mieloperoxidase, enzima da superfamília de heme peroxidases, relacionando sua importante participação no processo aterosclerótico.^{19,20} Leucócitos utilizam MPO para catalizar a formação de oxidantes capazes de iniciar a peroxidação lipídica.²¹⁻²³ *Podrez e cols.* caracterizaram o sistema MPO/H₂O₂/nitrito como a principal via utilizada por monócitos para converter LDL em formas aterogênicas com maior afinidade pelo receptor CD36.²⁴ MPO contribui também para o processo aterosclerótico por promover disfunção endotelial através do consumo de óxido nítrico (NO) como substrato fisiológico *in vivo* e *in vitro*.^{25,26} Em humanos, níveis séricos de MPO demonstraram ser preditor de disfunção endotelial avaliada pela resposta vasodilatadora da artéria braquial por ultrassom.²⁷

Mais recentemente, o papel da MPO no desenvolvimento da placa vulnerável tem sido foco de investigação.²⁸ Macrófagos contendo MPO e seus oxidantes estão seletivamente aumentados em placas rotas ou ulceradas.²⁹ Estudo *in vitro*, demonstrou que o ácido hipocloroso (HOCl), um produto oxidativo primário gerado por MPO, provoca apoptose de células endoteliais e pode aumentar a expressão de fator tissular no endotélio humano; promovendo

erosão e aumento da trombogenicidade.³⁰ *Fu e cols.* demonstraram HOCl gerado por MPO ativando metaloproteinases (MMP-7) capazes de promover degradação de matriz extracelular da fina capa fibrosa de placas vulneráveis.³¹

Nosso estudo demonstrou níveis elevados de MPO circulantes em pacientes com SCA indicando uma significativa liberação de MPO dos neutrófilos relacionada à sua ativação. Níveis menores de MPO em pacientes com angina estável crônica, mesmo com doença grave, sugerem que a ativação de neutrófilos seja específica da fase ativa das síndromes isquêmicas agudas. *Buffon e cols.* estudaram 65 pacientes submetidos a cateterismo cardíaco avaliando o conteúdo intracelular de MPO dos neutrófilos em amostras de sangue coletadas da aorta, veia femoral e cardíaca magna e demonstraram índices diferentes entre os pacientes com angina instável em relação aos com angina estável crônica, angina variante e controles.⁴ Nosso estudo é o primeiro a demonstrar essa diferença através da dosagem da atividade de MPO no sangue periférico pelo método de ELISA .

O valor prognóstico em curto prazo dos níveis de MPO em pacientes com SCA foi demonstrado previamente pelos investigadores do estudo CAPTURE, ensaio clínico com 1090 pacientes com angina instável refratária.¹² Nosso trabalho demonstrou risco de similar magnitude em uma amostra não selecionada de pacientes com SCA.

A dosagem de MPO nos pacientes com cardiopatia isquêmica estável em tratamento não se mostrou como preditor independente de eventos em médio prazo provavelmente por termos utilizado uma medida única em tempo relativamente longo antes do evento-índice ($4,5 \pm 3,8$ meses). Isso não refuta a hipótese da participação direta da MPO nos fenômenos de ruptura de placa pois estudos prévios demonstraram elevação precoce em pacientes com apresentação de dor torácica na emergência, embora ainda não tenha sido identificada antes do início dos sintomas.¹³ Estudos com medidas seriadas, em intervalos mais curtos, podem auxiliar no entendimento da relação entre MPO e a causalidade de eventos.

Em adição, outras áreas têm buscado o entendimento deste marcador. Estudos recentes demonstraram aumento significativo dos níveis de MPO em pacientes com SCA imediatamente após implante de *stent* coronariano³² e a associação com a progressão da aterosclerose carotídea³³. Níveis elevados de MPO foram identificados como marcadores de doença e gravidade em indivíduos com insuficiência cardíaca crônica.^{34,35} Esta associação não é surpreendente e, até o presente, parece não ter relação direta com a etiologia isquêmica da doença. Na medida que insuficiência cardíaca tem sido relacionada ao aumento da produção de citocinas, indução da NO sintetase e disfunção endotelial, é lógico discorrer para mecanismos intrínsecos na fisiopatologia desta doença como responsáveis por esta elevação.

A PCR-as tem se mostrado preditor de risco de eventos coronários futuros tanto em prevenção primária quanto secundária de DAC.³⁶⁻⁴² A definição de níveis elevados de PCR varia entre os estudos principalmente pelas diferenças nas características dos pacientes (idade, etnia, obesidade, tabagismo, extensão da DAC e medicamentos em uso). Em nossa coorte de pacientes estáveis, níveis de PCR-as foram preditores de eventos, achado consistente com evidências da literatura. Interessantemente, essa associação foi demonstrada independente dos níveis de LDL e uso de estatinas. Em sub-análise do estudo PROVE IT-TIMI 22, pacientes que alcançaram níveis mais baixos de LDL e PCR-as com tratamento agressivo com estatinas tiveram menor incidência de eventos.⁴³⁻⁴⁴ Parte dos nossos achados pode ser atribuída a prescrição de doses moderadas de estatinas (equivalente a 20 mg de sinvastatina) pois utilizamos como alvo terapêutico níveis de LDL <100mg/dl por ocasião do estudo, e menos de 20% da nossa coorte atingiu níveis inferiores a 70mg/dl.

Apesar da relação bem estabelecida entre elevação de PCR e eventos coronarianos na fase crônica da doença aterosclerótica; em nossa coorte de SCA, níveis de PCR não apresentaram valor prognóstico independente para eventos cardiovasculares em curto prazo. Outros autores têm descrito essas diferentes relações deste marcador com desfechos.^{45,46} *Oltrona e cols.* analisando

uma coorte de 1773 pacientes com SCA, demonstraram a associação independente de PCR somente com mortalidade total (RC 1,7 – IC95% 1,1-2,6) mas sem relação com desfechos cardiovasculares combinados.⁴⁷ Na fase instável da DAC, a elevação pronunciada de PCR é transitória e provavelmente relacionada a reação de fase aguda ou surgindo como resposta inflamatória à injúria miocárdica.⁴⁸ Houve correlação moderada e significativa entre os níveis de PCR e troponina T em nossa coorte ($r=0,5$, $p<0,001$). Outra hipótese para explicar estes achados é a associação entre níveis elevados de PCR-as com mortalidade em outras condições clínicas (sepse, embolia pulmonar e acidentes cerebrovasculares) que podem cursar a evolução desses pacientes.⁴⁹⁻⁵¹

Esse estudo apresenta algumas limitações relacionadas ao viés contemporâneo na medida em que o conhecimento sobre os marcadores inflamatórios estava sendo consolidado. Não havia evidências sobre o benefício do uso precoce de estatinas nas SCA, fármaco com propriedades anti-inflamatórias e impacto nos níveis de MPO. Um ensaio clínico randomizou 78 pacientes com SCA demonstrando redução adicional dos níveis de MPO após 7 dias de uso de 10mg de atorvastatina em comparação com tratamento convencional sem hipolipemiantes (16 vs 8%, $p=0,01$).⁵² Não foi possível em nosso estudo ajuste para esse potencial fator de confusão.

Em relação à aplicabilidade clínica, pela complexidade da técnica de mensuração da MPO; os ensaios laboratoriais têm sido aplicados exclusivamente para fins de pesquisa. Há escassos dados na literatura quanto à estabilidade das amostras, momento ideal da coleta e processamento, bem como o ponto de corte a ser utilizado.⁵³

Como perspectivas futuras, almejamos que a mensuração de MPO possa ser adicionada à estratificação de pacientes vulneráveis e que novas tecnologias sejam desenvolvidas baseadas no racional de inibição farmacológica da liberação ou atividade da MPO como estratégia de terapia anti-aterosclerótica.

Finalmente, estudos genéticos têm investigado polimorfismos funcionais na região promotora do gene de MPO que levam a redução de sua expressão e efeitos cardioprotetores.⁵⁴⁻⁵⁶ O melhor entendimento da distribuição destas mutações e polimorfismos em nossa população pode auxiliar na interpretação de nossos dados.

Conclusão: Os achados deste estudo corroboram as crescentes evidências que a inflamação tem papel importante na progressão da doença arterial coronariana, tanto em casos estáveis quanto instáveis. Entretanto, o valor prognóstico independente dos marcadores estudados sugere papéis distintos na fisiopatogenia da doença. A elevação da MPO sinaliza a ativação de neutrófilos nas SCA, e sua liberação sérica pode estar relacionada ao componente de instabilização e vulnerabilidade da placa. Estes achados podem orientar para o uso específico destes marcadores como estratificadores de risco e alvos para intervenções terapêuticas nas diferentes apresentações clínicas da cardiopatia isquêmica, ao invés do uso indiscriminado de todos marcadores para todos pacientes.

Tabela 1: Características Clínicas e Demográficas dos Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e Estáveis.

Características clínicas	Síndrome coronariana aguda (n=130) n (%)	Angina Estável (n= 178) n (%)	Valor de p
Demográficos			
Idade, anos*	61 ±13	63±10	0,27
Sexo masculino	67 (51,5)	109 (61)	0,10
Fatores de Risco			
Hipertensão arterial	101 (78)	146 (82)	0,39
Diabete mellitus	37 (28)	76 (43)	0,01
Tabagismo ativo	27 (28)	29 (16)	0,03
Dislipidemia	82 (63)	135 (77)	0,02
História familiar de doença arterial coronariana	64 (49)	97 (55)	0,36
História prévia			
Infarto do miocárdio	75 (58)	96 (54)	0,56
Intervenção coronariana	27 (21)	68 (38)	0,01
Cirurgia de revascularização	18 (14)	62 (35)	<0,01
Tratamento farmacológico			
Antigregantes plaquetários	117 (90)	171 (96)	0,04
Beta-bloqueadores	102 (78)	144 (81)	0,67
Inibidores da ECA	68 (52)	130 (73)	<0,01
Antagonistas do cálcio	22 (17)	41 (23)	0,20
Nitrato	100 (77)	71 (40)	<0,01

* Dados expressos em outra unidade, média ± desvio padrão

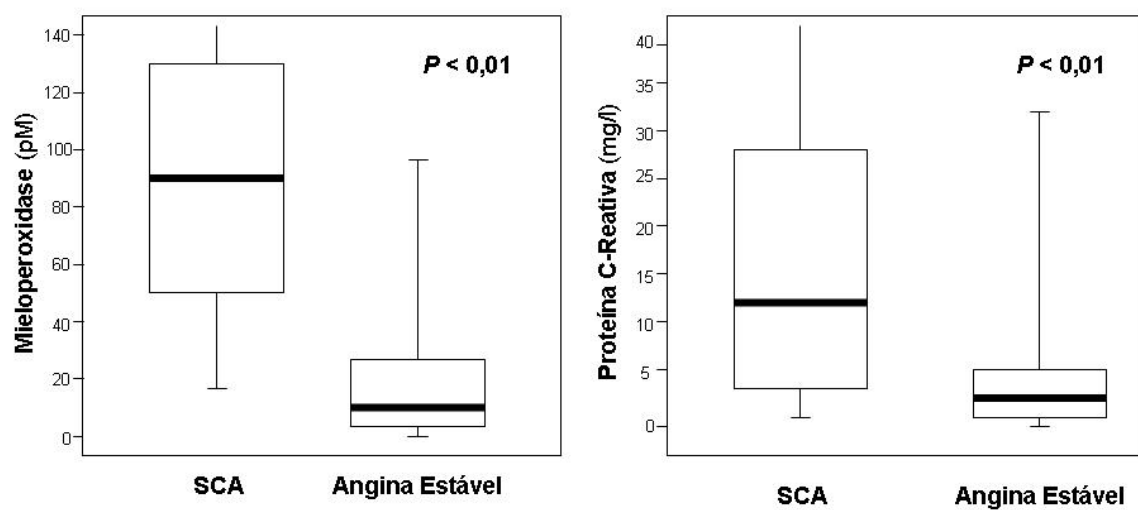


Figura 1: Níveis dos marcadores inflamatórios nos pacientes com SCA e Angina Estável.

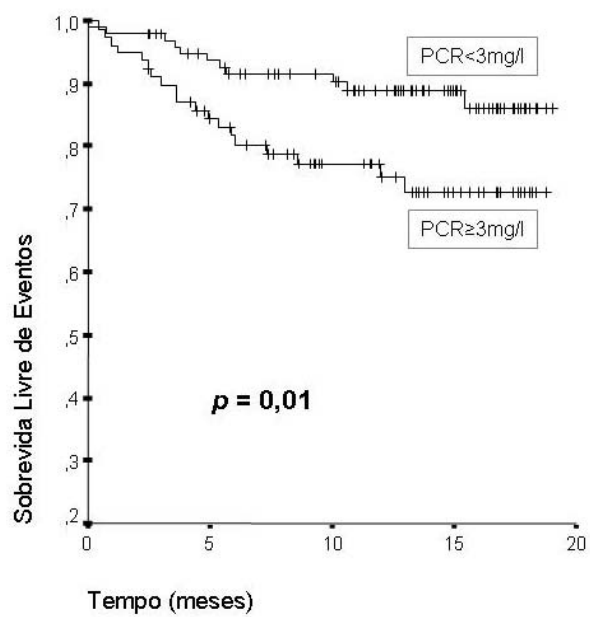


Figura 2. Sobrevida livre de eventos estratificada por níveis $PCR \geq 3mg/l$ em pacientes com angina estável.

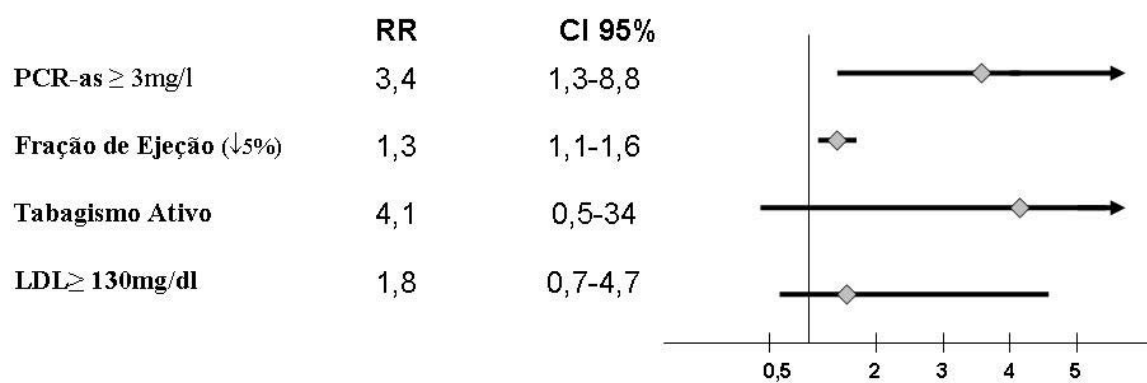


Figura 3: Análise multivariada dos fatores prognósticos de risco para eventos cardiovasculares nos pacientes estáveis.

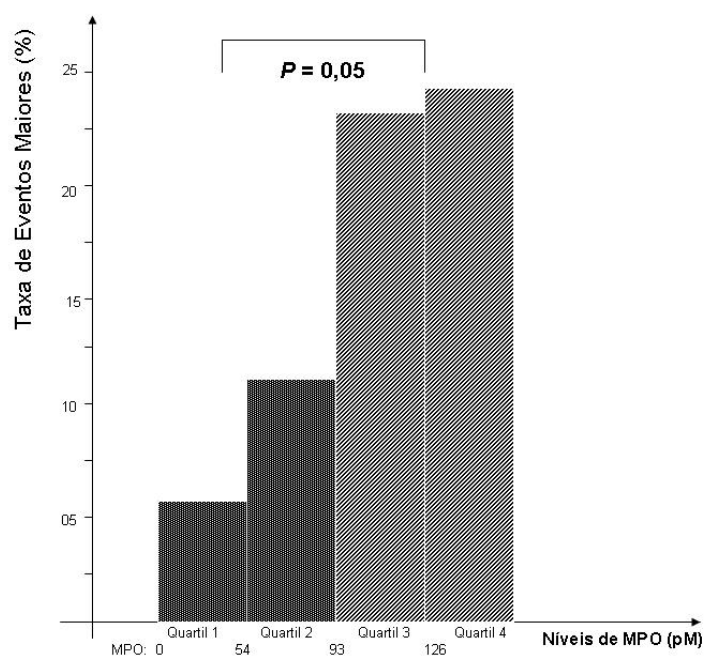


Figura 4. Associação entre níveis de MPO (quartis) e a incidência de eventos cardiovasculares maiores nos pacientes instáveis.

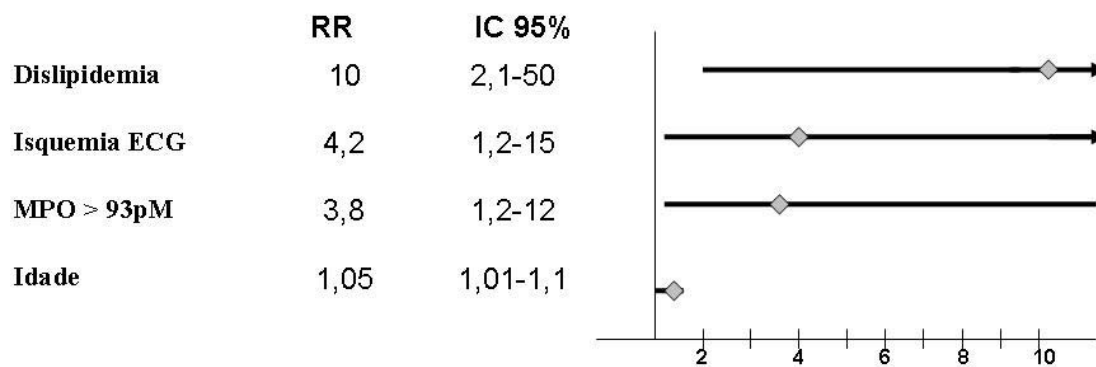


Figura 5: Análise multivariada dos fatores prognósticos de risco para eventos cardiovasculares nos pacientes instáveis com SCA.

ARTIGO EM INGLÊS

**Prognostic value of myeloperoxidase in Coronary Artery Disease:
Comparison of Unstable and Stable Angina Patients**

Raquel Melchior Roman

Carisi Anne Polanczyk

Pos-graduate Program in Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Cardiology Division, Hospital de Clinicas de Porto Alegre.

Running title: Myeloperoxidase in unstable and stable angina

Key-words: Myeloperoxidase, Inflammation, Acute coronary syndrome, stable angina, C-reactive protein.

Address for correspondence:

Raquel M. Roman
Rua Capitão Eleutério, 111/202
99010-060, Passo Fundo, RS,
Phone 54 3327 0056
Fax: 54 3335 1313
e-mail: raquelmelchior@yahoo.com.br

ABSTRACT

Background: Atherosclerosis is recognized as a chronic inflammatory process, and myeloperoxidase (MPO), a leukocyte-derived enzyme with proatherogenic biological activities, seems to contribute directly to the pathogenesis of acute coronary syndrome (ACS)

Objective: To compare MPO levels among patients with stable and unstable ischemic heart disease and to evaluate their independent prognostic value for cardiovascular events.

Methods: Myeloperoxidase and C-reactive protein were assessed in two cohorts of coronary artery disease patients, including 178 patients with stable angina and 130 patients with acute coronary syndrome (ACS) evaluate at the emergency departament.

Results: Myeloperoxidase and C-reactive protein levels were significantly higher among patients with ACS [MPO 93 pM (54-127) vs. 9.9 pM (5-21) and hs-CRP 24±33mg/l vs. 4±5 mg/l]. Among patients with stable angina, hs-CRP levels >3mg/l were associated with a threefold risk of further cardiovascular events during a mean follow-up period of 13± 4 months, although, there was no significant association between MPO levels and outcomes. Among patients with ACS, baseline MPO level was an independent predictor of major adverse cardiac events during hospitalization, OR 3.8 (95%CI 1.2-12) for the combined endpoint (death, recurrent angina, heart failure and arrhythmia). C-reactive protein levels were associated with hospital mortality in patients with ACS, but were not independently related with cardiovascular events.

Conclusions: Elevated myeloperoxidase levels among ACS patients suggest that it may participate in the plaque vulnerability, while higher CRP levels were predictive of cardiac events only among stable angina patients. These findings suggest distinct role of the inflammatory markers studied in the progression of coronary artery disease

INTRODUCTION

Inflammation has been implicated to all stages in the development of atherosclerotic disease, from the early lipid deposition to plaque rupture and its thrombotic complications.^{1,2} Plaque rupture or erosion with intraluminal thrombus formation represents the most important changes that underlie the transformation of stable coronary lesions into clinically unstable ones causing the acute coronary syndromes. There is growing evidence of the association between leukocyte, their enzymes and their activation in subjects with acute ischemic syndrome.³⁻⁵

Myeloperoxidase (MPO) is the most abundant component of primary azurophilic granules in neutrophils and is promptly discharged after activation by different agonists. First identified within human atherosclerotic plaque nearly a decade ago, MPO has emerged as an important participant of the process of development and progression of atherosclerotic disease.^{7,8} It exhibits potent proatherogenic properties such as catalyzation of LDL-cholesterol oxidization and foam cells formation, promotion of oxidative stress, consumption of nitric oxide and activation of metalloproteinases.^{9,10} In clinical studies conducted with patients with acute coronary syndromes, elevated MPO levels were associated with adverse prognosis and the occurrence of major cardiovascular events.¹¹⁻¹³

The role of MPO in the transition of stable coronary artery disease (CAD) to acute manifestations of angina and myocardial infarction is poorly understood. It is uncertain whether MPO is a surrogate marker of plaque rupture process or whether directly contributes to tissue injury. A comparative analysis of MPO levels in these two clinical conditions may be useful to understand the link between this inflammatory marker and the causality of cardiac events. The purpose of this study was to compare MPO levels of patients with stable and unstable ischemic heart disease and to evaluate its prognostic value on the incidence of major cardiovascular events.

METHODS

Patients

This is an observational, prospective cohort study of two groups of patients with coronary artery disease, managed at a tertiary care university hospital. Patients were selected from those presenting at the emergency department of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) with clinical diagnoses of acute coronary syndrome (ACS) and from an outpatient clinic of stable ischemic heart disease. All participants gave written informed consent and the study was approved by the Institutional Ethics Committee.

Stable patients were selected from the cohort of Ischemic Heart Disease Outpatient Clinic at the HCPA. Coronary artery disease (CAD) was defined by the presence of at least one of the following criteria: history and electrocardiographic evidence of infarction, presence of obstructive coronary lesions >50% in coronary angiography or previous myocardial revascularization procedures, stable angina with non-invasive tests suggestive of ischemia. Patients with recent cardiovascular events or revascularization procedures (within 3 months), neoplasms, infective or inflammatory disorders were excluded from the study.

Unstable patients were selected from a cohort of 740 consecutive patients with symptoms of chest pain admitted at emergency between October 2000 and January 2002 with serum samples collected for biochemical assays. An unselected subset of 363 patients were assayed for troponin T levels and the new criteria for diagnosis of acute myocardial infarction applied, comprehending a total of 159 cases of acute coronary syndrome.¹⁴ Among these, 29 patients were excluded because refrozen samples were considered inadequate for this analysis. The remaining subset of 130 patients, with blood samples available, exhibited clinical and laboratory characteristics and hospital outcomes similar with the total sample of ACS cases (data not shown).

Follow-up and outcomes

The evaluation of patients with ACS and their clinical outcomes were prospectively monitored during hospitalization (death, recurrent angina, congestive heart failure (CHF), severe arrhythmia or need for myocardial revascularization) and subsequently reviewed on medical records. Patients received routine diagnostic and therapeutic care with no interference from the research personnel. Peripheral blood samples were taken at the time of admission to emergency, processed and stored for further analysis.

Stable patients were assessed three-monthly in the outpatient clinic. There were six (3,4%) patients lost during follow-up. Cardiovascular events considered during follow-up were: death, IAM, hospitalization for suspected ACS and the need for percutaneous or surgical myocardial revascularization.

To the extent that the occurrence of events differs between stable and unstable CAD patients, the events analyzed for each of the cohorts take into account these aspects.

Biochemical Analysis

Blood samples were collected into sterile EDTA tubes, centrifuged and stored at -70° C. Myeloperoxidase levels were assayed by ELISA techniques, according to the manufacturer's instructions (Bioxytech® MPO-EIA, Oxis Research, Inc., Portland, Oregon, USA). A standard curve was obtained for each plate by plotting absorbance values at 450nm as a function of the standard MPO concentrations in ng/ml.

High sensitivity C-reactive protein was assayed with ultra-sensitive standardized ELISA tests, determined by immunonephelometric assay (Dade Behring, Behring Diagnostic, Germany), with a coefficient of variation of less than 5%. The lower detection limit was 0.16 mg/l.

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation or median \pm interquartile range (IQR) and categorical variables as numbers and percentages.

Since the distribution of myeloperoxidase levels was not Gaussian, nonparametric tests were used to analyze data. Differences between groups and associations between categorical variables were evaluated using the Wilcoxon, Kruskal-Wallis or chi-square tests when appropriate. Correlations between continuous variables were established using Spearman's coefficient. Cox proportional-hazards regression model was used to estimate the relative risk for cardiovascular outcomes, and patients were classified according to low or high levels of inflammatory markers, adjusted for the effect of baseline characteristics and other biochemical markers (variables with $p < 0.10$ were included in the model). MPO analyses were performed using cutoff points at median level ($=93.3$ pM) and by quartiles, with similar results. The cutoff point used for hs-CRP levels was 3 mg/l. Kaplan-Meier survival curves were used for univariate analysis of serum markers. A p value < 0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed with SPSS 11.5 for Windows.

RESULTS

One hundred and thirty patients with acute coronary syndrome (ACS) and 178 with stable angina were evaluated. The characteristics of the patient cohorts studied are presented in Table 1. Patients with ACS exhibited lower prevalence of diabetes, dyslipidemia and previous revascularization procedures and greater prevalence of active smoking than patients with stable ischemic heart disease.

The cohort of stable ischemic heart disease patients was monitored three-monthly for a mean period of 13 ± 4 months. During this period, 30 (16.9%) patients had an acute

cardiovascular event (2 deaths, 13 admissions due to ACS, 8 patients presenting at emergency with chest pain and 7 underwent myocardial revascularization procedures).

The ACS patient cohort was monitored during the hospital stay, when 21 (16.2%) had cardiovascular complications (6 deaths, 12 patients with recurrent angina, 6 patients with congestive heart failure and 1 with severe arrhythmia). Myocardial revascularization rate in this group was 49.2%.

Inflammatory markers

Blood samples were collected 6.3 hours after admission of patients with ACS to the emergency department, and serum inflammatory markers were elevated; median MPO 93 pM (IQR 54-127), mean hs-CRP 24 ± 33 mg/l. Inflammatory markers levels in stable patients measured during routine outpatient visits were significantly lower [median MPO: 9.9 pM (5-21) and CRP: 4 ± 5 mg/l] (Figure 1).

There was a significant linear correlation between MPO and CRP ($r=0.39$; $p<0.001$) both for the 308 patient sample and also for the group of unstable patients.

Prognostic value of markers in stable patients

Patients with stable angina had mean total cholesterol levels of 185 ± 46 mg/dl, LDL-cholesterol of 105 ± 37 mg/dl, HDL of 42 ± 1.4 mg/dl and triglycerides of 187 ± 148 mg/dl. The creatinine clearance, calculated by the Cockcroft & Gault formula, was 77 ± 28 ml/min/1.73m² and body mass index was 28 ± 4 kg/m².

The pharmacological treatment prescribed was in accordance with current recommendations; the majority of patients were on antiplatelet drugs, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors, with 86% taking statin regularly (Table 1).

During follow-up, patients who presented cardiovascular events had higher CRP levels (5.4 ± 4.5 vs. 3.7 ± 5.0 mg/l, $p=0.02$), although there were no significant differences between the MPO levels [10.9 (4-29) vs. 10.6 (5-19) pM, $p=0.48$]. In univariate survival analysis, using the cutpoint value of 3 mg/l, patients with elevated hs-CRP levels had a threefold risk of further cardiovascular events (Figure 2). In addition to hs-CRP, LDL-cholesterol >130 mg/dl, active smoking and reduced ejection fraction were related to the incidence of cardiovascular events in the long-term. After adjustment for these variables, hs-CRP ≥ 3 mg/l and reduced ejection fraction remained independent markers of adverse outcomes (Figure 3).

Prognostic value of markers in unstable patients

Twenty-one percent of the patients evaluated at emergency with acute coronary syndrome had ST segment elevation on the electrocardiogram (ECG), and 44% ST segment depression or negative T waves. Eighty-four (64.6%) patients had troponin T levels >0.01 ng/dl during hospitalization.

In the initial treatment at the emergency, 90% of these patients received aspirin, 77% nitrate, 78% beta-blockers, 52% ACE inhibitors, 78% heparin and 17% calcium antagonists. During hospital follow-up, 61.5% underwent cardiac catheterization, 40% percutaneous coronary interventions (PCI), and 11.5% coronary artery bypass-graft (CABG). In-hospital mortality rate was 4.6%.

There was an association between MPO levels and need for percutaneous or surgical myocardial revascularization, with higher levels observed in those who did undergo the procedure (median MPO 100.6 vs. 83.2 pM ; $p=0.05$).

Median of MPO levels were greater in patients who suffered major cardiovascular events than among those individuals without events, 100pM (60-132) vs. 81.5 pM (50-117). Patients with levels above the 50th percentile (MPO >93.3 pM), had three-times greater incidence of

combined in-hospital cardiovascular events (death, recurrent angina, CHF, and severe arrhythmia), odds ratio of 2.95 (95%CI 1.1-8.2; $p=0.03$) (Figure 4).

In addition to MPO, age, dyslipidemia and the presence of ischemic findings on the electrocardiogram at admission were also independent predictors of cardiovascular events. Elevated MPO levels on admission conferred a risk of 3.8 (95%CI:1.2-12) of cardiovascular events. (Figure 5).

Elevated hs-CRP levels were associated with hospital mortality, independently of the others predictors of death (age, diabetes, dyslipidemia, ventricular dysfunction, renal insufficiency and elevated troponin). Patients who die had hs-CRP levels of 71.1 mg/l vs. 21.3 mg/l, although, after adjustment for other variables, including MPO, CRP did not remain an independent predictor of combined events during the acute hospital phase.

DISCUSSION

In this study we observed elevated levels of the inflammatory markers myeloperoxidase and C-reactive protein among patients with acute ischemic syndromes. Furthermore, the prognostic implications of these markers were distinct for the clinical presentations of ischemic heart disease that were analyzed. In the cohort of stable angina patients, hs-CRP levels >3 mg/l were associated with a three times greater risk of further cardiovascular events. Among patients with ACS, a single MPO assay at admission to the emergency was shown to be predictive of cardiovascular events during the hospital stay.

Atherothrombosis has been widely recognized as a chronic and dynamic inflammatory process in which the phases of inflammatory and thrombotic activity triggered the clinical presentations of ischemic syndromes. Several mediators of this process, with varying biological roles, indicate the intensity of local and systemic inflammatory activity. The importance of these

biomarkers is the potential to early identify patients who are vulnerable for developing cardiovascular events.¹⁵⁻¹⁸

Myeloperoxidase is an enzyme of the heme peroxidases superfamily and a numerous lines of evidence have demonstrated its atherogenic properties and support an important role in atherogenesis.^{19,20} Leukocytes use MPO to generate oxidants capable of initiating lipid peroxidation.²¹⁻²³ Podrez et al. described the MPO/H₂ O₂/nitrite system as a major pathway employed by monocytes to convert LDL into atherogenic forms and be recognized by the scavenger receptor CD36.²⁴ Myeloperoxidase also contributes to the atherosclerotic process by promoting endothelial dysfunction by consuming nitric oxide (NO) as a physiological substrate, both *in vivo* and *in vitro*.²⁵⁻²⁶ Systemic levels of MPO independently predict the prevalence of endothelial dysfunction in humans evaluated by flow-mediated dilatation of the brachial artery.²⁷

More recently, the role of MPO in the development of vulnerable plaques has been the focus of investigation.²⁸ Macrophages containing MPO and its oxidants are selectively increased in ruptured or ulcerated plaques.²⁹ An *in vitro* study has demonstrated that hypochlorous acid (HOCl), a primary oxidative product generated by MPO, provokes apoptosis in endothelial cells and may increase expression of tissue factor in human endothelium; promoting erosion and increased thrombogenicity.³⁰ Fu et al. demonstrated HOCl generated by MPO activating metalloproteinases (MMP-7) capable of promoting degeneration of the extracellular matrix of the thin fibrous cap of vulnerable plaques.³¹

Our study demonstrated elevated levels of circulating MPO in patients with ACS, indicating that there is significant release of MPO from neutrophils related to its activation. Lower levels of MPO in patients with stable chronic angina, even those with severe disease, suggest that neutrophil activation is specific to the active phase of acute ischemic syndromes. Buffon et al. studied 65 patients submitted to cardiac catheterization and measurement the intracellular MPO content of neutrophils in blood samples collected from the aorta, femoral vein

and great cardiac vein, demonstrating different levels among patients with chronic unstable angina in relation to those with chronic stable angina, variant angina and controls.⁴ Our study is the first to demonstrate this difference by MPO activity assay in peripheral blood using ELISA assay .

The short-term prognostic value of MPO levels in patients with ACS has already been demonstrated by the CAPTURE investigators in a clinical trial with 1090 patients with refractory unstable angina.¹² This study extends these findings while demonstrating risk of a similar magnitude in a non-selective sample of patients with ACS.

In our cohort of patients with stable ischemic heart disease on optimal treatment, MPO levels were not an independent predictor of medium-term events, probably because we used a single measurement a relatively long time before the index-event (4.5 ± 3.8 months). This does not refute the hypothesis of direct participation of MPO in the phenomena of plaque rupture, since previous studies have demonstrated early increases in patients presenting at emergency with chest pain, although these have not been identified before onset of symptoms.¹³ Studies employing serial measurements at shorter intervals could aid with understanding the relationship between MPO and the causality of events.

The role of MPO has been extended to other conditions too. Recent studies have demonstrated significant increases in MPO levels in patients with ACS immediately after implantation of coronary stents³² and associations with progression of carotid atherosclerosis.³³ Elevated MPO levels have been identified as markers of disease and severity in individuals with chronic heart failure.^{34,35} This association is unsurprising and, to date, seems not to have a direct relationship with the ischemic etiology of the disease. Since heart failure has been related to increased cytokine production, induction of NO synthetase and endothelial dysfunction, it is logical to consider mechanisms intrinsic to the pathophysiology of the disease as responsible for this elevation.

It has been demonstrated that hs-CRP is a predictor of risk of future coronary events, both in primary and secondary CAD prevention.³⁶⁻⁴² The definition of the cutoff points for CRP level varies between studies, mainly because of differences in patient characteristics (age, ethnicity, obesity, smoking, extent of CAD and medication). In our cohort of stable patients, Hs-CRP levels were predictive of events; a finding that is consistent with other evidences from the literature. Interestingly, this association was demonstrated as being independent of LDL levels and statin use. In a sub-analysis of the PROVE IT-TIMI 22 study, patients who achieved the lowest LDL and hs-CRP levels after aggressive treatment with statins had a lower incidence of events.⁴³⁻⁴⁴ Our results may be partially attributed to the prescription of moderate doses of statins (equivalent to 20 mg of simvastatin), considering that we were using LDL levels <100mg/dl as our therapeutic target at the time of the study, and less than 20% of our cohort achieved levels below 70mg/dl.

Despite the well-established association between elevated CRP and coronary events during the chronic phase of atherosclerotic disease; in our ACS cohort, CRP levels did not offer independent prognostic value for short-term cardiovascular events. Other authors have described the different relations of this biomarker and outcomes.^{45,46} Oltrona et al. analyzed a cohort of 1773 ACS patients and only demonstrated an independent association between CRP and overall mortality (RC 1.7 – 95%CI 1.1-2.6) but with no relation with combined cardiovascular outcomes.⁴⁷ During the unstable phase of CAD, the pronounced elevation in CRP is transitory and is probably related to an acute phase reaction or emerges as an inflammatory response to myocardial injury.⁴⁸ There was a moderate and significant correlation between CRP and troponin T levels in our cohort ($r=0.5$, $p<0.001$). Another hypothesis to explain these findings is the association between elevated Hs-CRP levels and mortality in other clinical conditions (sepsis, pulmonary embolisms and stroke) which could occur during the clinical course of these patients.⁴⁹⁻⁵¹

This study have potential limitations related to contemporary bias, in that knowledge about inflammatory markers was still being consolidated. There was no evidence on the benefits of early administration of statins in ACS, a drug with anti-inflammatory properties and impact on MPO levels. Clinical trial randomized 78 patients with ACS and demonstrated additional reductions in MPO after 7 days' use of 10mg atorvastatin compared with conventional treatment with no cholesterol-lowering drugs (16 vs. 8%, $p=0.01$).⁵² In our study it did not possible to adjust for this potential confounding factor.

A clinical applicability of MPO dosage is limited due to the complexity of the MPO measurement technique, laboratory experiments have been used exclusively for research. Published data on the stability of these samples over time are lacking, as is data on the ideal time to collect and process samples and the cutoff value that should be employed.⁵³

We hope that, in the future, measurement of MPO may be added to the stratification of vulnerable patients and that new technologies will be developed based on the rationale of pharmacological suppression of the liberation or activity of MPO as an anti-atherosclerotic treatment strategy.

Finally, genetic studies have investigated functional polymorphism in the promoter region of the MPO gene which reduce its expression and lead to cardioprotective effects.⁵⁴⁻⁵⁶ A better understanding of the distribution of these mutations and polymorphisms in our population could improvement our dates interpretation.

Conclusions

The findings of this study corroborate the growing evidence that inflammation has an important role in the clinical course of coronary artery disease, both in stable and unstable setting. Notwithstanding, the independent prognostic value of the markers studied suggests distinct roles in the pathophysiology of the disease. Increase in MPO levels implies neutrophil activation in

ACS, and liberation in serum may be related to the plaque destabilization and vulnerability component. These findings may indicate that these markers can be used specifically for stratifying risks and targets for therapeutic intervention within the varying clinical presentations of ischemic heart disease, instead of indiscriminately employing all markers for all patients.

Table 1: Baseline clinical and demographic characteristic of the patients.

	Acute Coronary Syndromes (n=130) N (%)	Stable Angina (n= 178) n (%)	p value
Demographic			
Age, years*	61 ±13	63±10	0.27
Male Sex	67 (51,5)	109 (61)	0.10
Risk Factors			
Hypertension	101 (78)	146 (82)	0.39
Diabetes	37 (28)	76 (43)	0.01
Current smokers	27 (28)	29 (16)	0.03
Hypercholesterolemia	82 (63)	135 (77)	0.02
Familiar history of CAD	64 (49)	97 (55)	0.36
Previous history			
Myocardial infarction	75 (58)	96 (54)	0.56
PCI **	27 (21)	68 (38)	0.01
CABG **	18 (14)	62 (35)	<0.01
Treatment			
Antiplatelet	117 (90)	171 (96)	0.04
β-blockers	102 (78)	144 (81)	0.67
ACE inhibitor	68 (52)	130 (73)	<0.01
Calcium antagonist	22 (17)	41 (23)	0.20
Nitrate	100 (77)	71 (40)	<0.01

* Data are shown in another unit, median ± SD

** PCI: percutaneous coronary intervention; CABG: coronary artery bypass graft surgery.

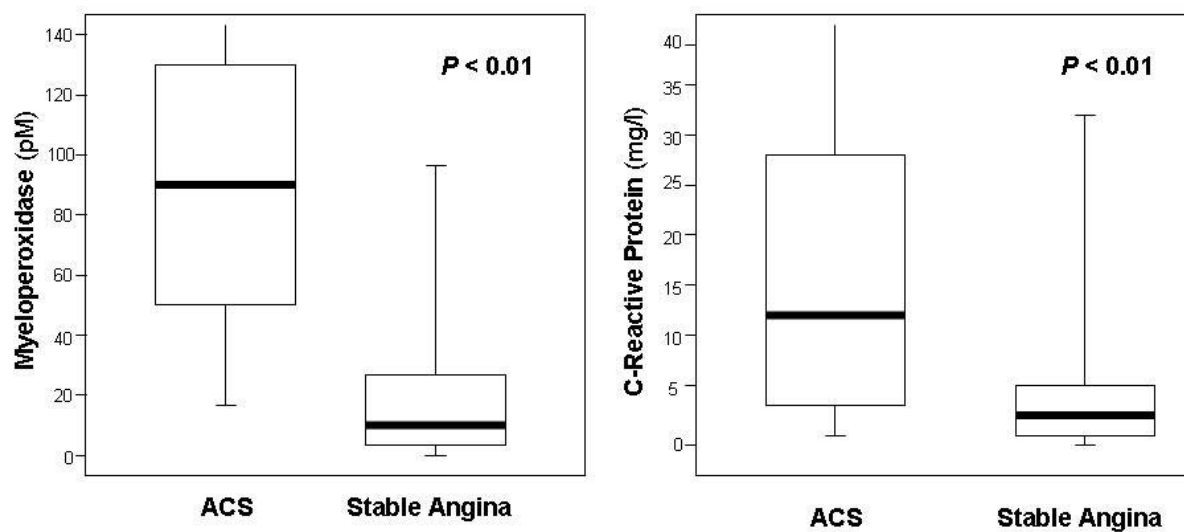


Figure 1: Levels of the inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes (ACS) and stable angina.

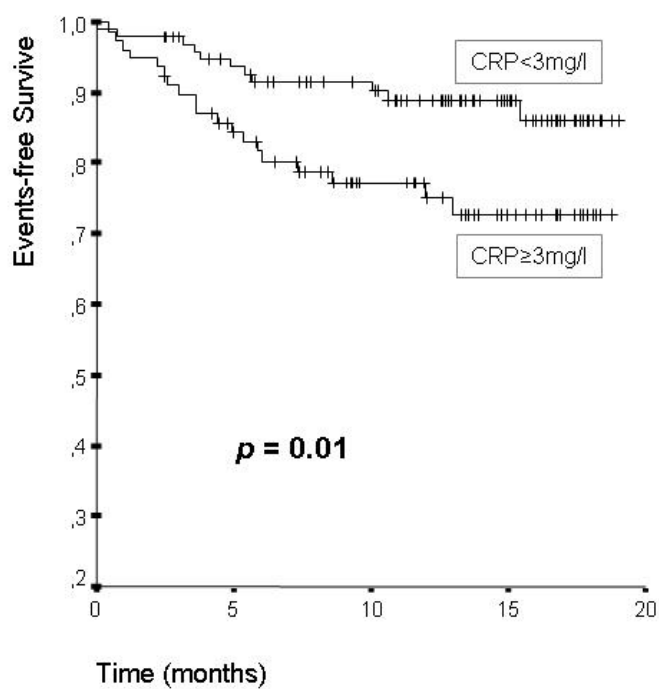


Figure 2. Kaplan-Meier event-free survival curves. Events-free survive for stable angina patients with CRP above or below 3mg/l .

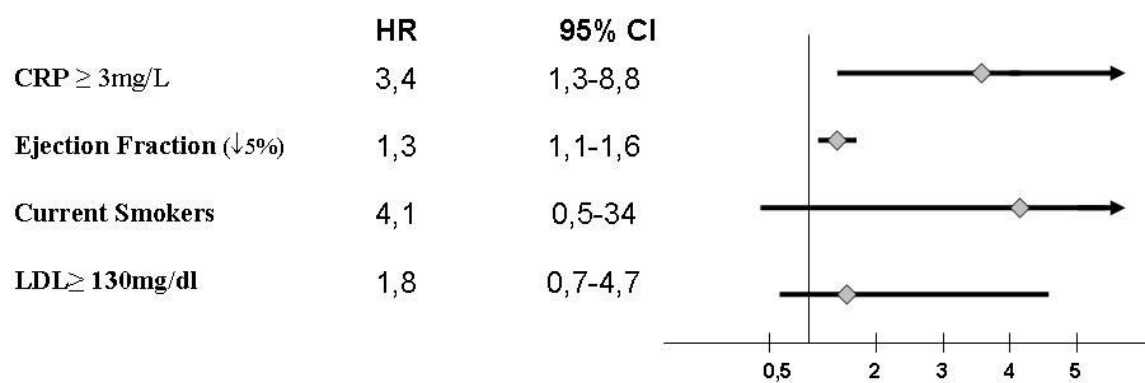


Figure 3: Multivariate analysis of prognostic risk factors for cardiovascular events in stable patients.

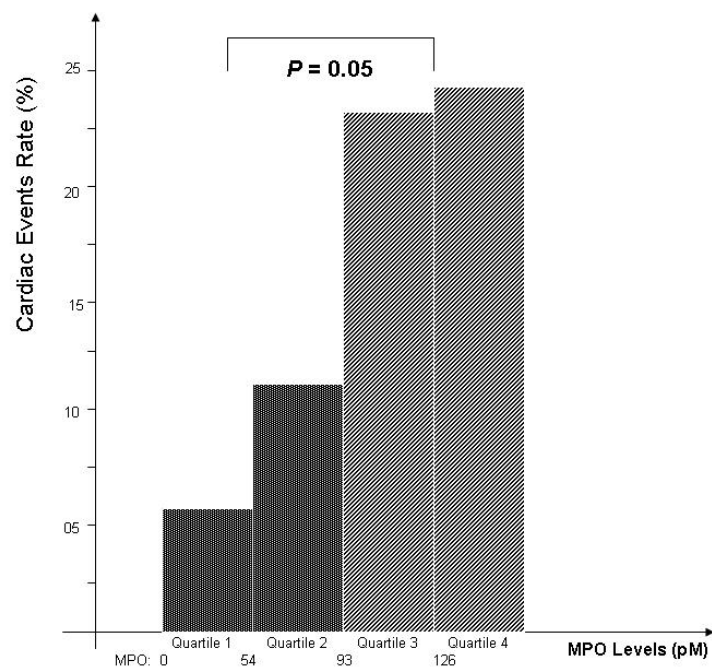


Figure 4. Association between MPO (quartiles) and major cardiac events in patients with acute coronary syndromes.

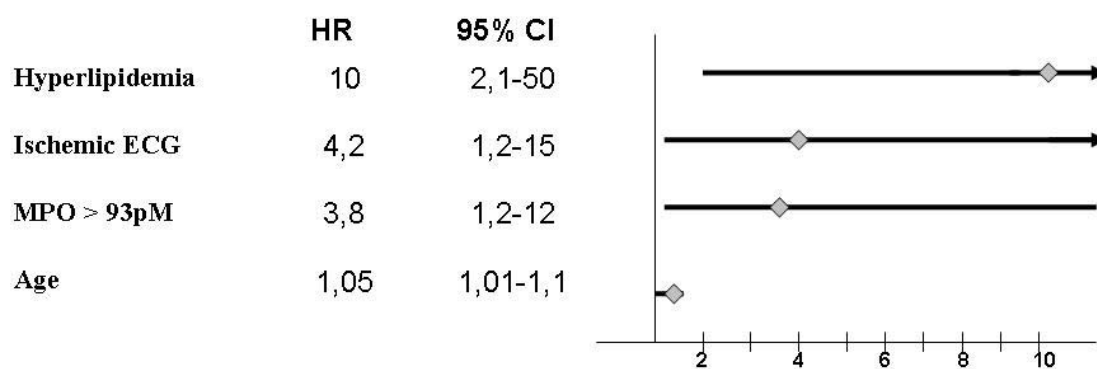


Figure 5: Multivariate analysis of prognostic risk factors for cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes.

References:

1. Ross R. *Atherosclerosis: an inflammatory disease*. N Engl J Med 1999;340:115-126.
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. *Inflammation and atherosclerosis*. Circulation 2002;105:1135-1143.
3. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal A, van der Loos CM, Itoh A, Komatsu R, Ikura Y, Ogami M, Shimada Y, Ehara S, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE. *Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes*. Circulation 2002;106:2894-2900.
4. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. *Widespread coronary inflammation in unstable angina*. N Engl J Med 2002;347(1):5-12.
5. Hansson GK. *Inflammation, atherosclerosis and coronary disease*. N Eng J Med 2005;352:1685-95.
6. Arnhold J. *Free Radicals – friends or foes? Properties, functions, and secretion of human myeloperoxidase*. Biochemistry (Moscow) 2004, 69(1):8-15.
7. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. *Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions*. J Clin Invest 1994;94:437-444.
8. Zhang R, Brennan M, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, Topol EJ, Sprecher DL, Hazen SL. *Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease*. JAMA 2001;286:2136-42.
9. Brennan ML, Hazen S. *Emerging role of myeloperoxidase an oxidant stress markers in cardiovascular risk assessment*. Curr Opinion in Lipidol 2003,14:353-59.
10. Nicholls SJ, Hazen SL. *The role of myeloperoxidase in the pathogenesis of coronary artery disease*. Jpn J Infect Dis 2004;57:S21-22.
11. Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, Zini G, Monaco C, Caligiuri G, Tommasi M, Rebuzzi AG, Maseri A. *Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia*. J Am Coll Cardiol 1996;27:611-6.
12. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Münzel T, Simoons ML, Hamm CW. *Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes*. Circulation 2003;108:1440-45.

13. Brennan ML, Penn M, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen S.. *Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain*. N Engl J Med 2003;349(17):1595-604.
14. Polanczyk CA, Schneid S, Imhof BV, Furtado M, Pithan C, Rohde LE, Ribeiro JP. *Impact of redefining acute myocardial infarction on incidence, management and reimbursement rate of acute coronary syndromes*. Int J Cardiol 2006;107(2):180-7.
15. Vorchheimer DA, Fuster V. *Inflammatory markers in coronary artery disease*. JAMA 2001;26(17):2154-6.
16. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells W, Litovsky JR, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, Korte CL, Aikawa M, Farg A, Galis ZS, Jackson C, Jang I, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovie J, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah P, Willerson JT. *From vulnerable plaque to vulnerable patient*. Circulation 2003;108:1664-1672.
17. Apple FS, Wu AHB, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, Pagani F, Christenson RH, Mockel M, Danne O, Jaffe AS. *Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome*. Clinical Chemistry 2005, 51(5):810-24.
18. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. *Biomarkers in acute cardiac disease*. J Am Coll Cardiol 2006;48(1):1-11.
19. Nicholls SJ, Hazen SL. *Myeloperoxidase and Cardiovascular Disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;1102:1111.
20. Lau, D, Baldus S. *Myeloperoxidase and its contributory role in inflammatory vascular diasease*. Pharm Therap 2006:111:16-26.
21. Hazen SL, Zhang R, Shen Z, Wu W, Podrez EA, MacPherson JC, Schmitt D, Mitra SN, Mukhopadhyay C, Chen Y, Cohen PA, Hoff HF, Abu-Soud HM. *Formation of nitric oxide-derived oxidants by myeloperoxidase in monocytes: pathways for monocyte-mediated protein nitration and lipid peroxidation in vivo*. Circ Res 1999;85(10):950-8.
22. Zhang R, Shen Z, Nuseef WM, Hazen SL. *The role of myeloperoxidase in the initiation of lipid peroxidation in plasma as studied in neutrophils isolated from myeloperoxidase deficient subjects*. Blood 2002;99:1802-1810.

23. Zhang R, Brennan ML, Shen Z, Hazen SL. *Myeloperoxidase functions as a major enzymatic catalyst for initiation of lipid peroxidation at sites of inflammation*. J Biol Chem 2002;277:46116-46122.
24. Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL. *Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis*. Free Radic Biol Med 2000;28:1717-25.
25. Abu-Soud HM, Hazen SL. *Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases*. J Biol Chem 2000;275:37524-27532.
26. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, Ma W, Zhang C, Tousson A, Castro L, Lusis AJ, Nauseef WM, White CR, Freeman BA. *Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase*. Science 2002;296(5577):2391-4.
27. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH, Penn MS, Keaney JF, Hazen SL. *Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans*. Circulation 2004;110:1134-39.
28. Hazen SL. *Myeloperoxidase and plaque vulnerability*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1143-6.
29. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. *Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating-factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes*. Am J Pathol 2001;158:879-891.
30. Sugiyama S, Kygiyama K, Aikawa M, Nakamura S, Ogawa H, Libby P. *Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1309-14.
31. Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. *Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7): a mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase*. J Biol Chem 2001;276:41279-41287.
32. Gach O, Biémar C, Mys M, Deby-Dupont G, Chapelle JP, Deby C, Lamy M, Legrand P, Legrand V. *Early release of neutrophil markers of activation after direct stenting in patients with unstable angina*. Cor Art Dis 2005; 16(1): 59-65.
33. Exner M, Minar E, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Lalouschek W, Maurer G, Bieglmayer C, Kieweg H, Wagner O, Schillinger M. *Myeloperoxidase predicts progression of carotid stenosis in states of low high-density lipoprotein cholesterol*. J Am Coll Cardiol 2006; 47(11): 2212-8.

34. Leong L, Pathik B, Loke IW, Squire IB, Davies JE. *Myeloperoxidase and C-reactive protein augment the specificity of B-type natriuretic peptide in community screening for systolic heart failure*. Am Heart J 2006;152:94-101.
35. Tang WH, Brennan ML, Philip K, Tong W, Mann S, Van Lente F, Hazen SL. *Plasma Myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure*. Am J Cardiol 2006;98:796-799.
36. Ridker PM. *Clinical application of C-Reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention*. Circulation 2003;107:363.
37. 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*. Lancet 1997;349:462-6.
38. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, Buccolieri M, Mariotti M, Politano M, Corea L. *C-reactive protein as a marker of cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction*. Am J Cardiol 1999;83:1595-9.
39. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. *The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina*. N Engl J Med 1994;331(7):417-24.
40. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. *C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy*. Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1998;31:1460-1465.
41. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. *Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease*. FRISC Study Group. N Engl J Med 2000;343:1139-47.
42. Duarte ER, Pellanda LC, Portal VL. *Inflammatory, lipid and metabolic profile in acute ischemic syndrome: correlation with hospital and posthospital events*. Arq Bras Cardiol 2005; 84(2):122-9.
43. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. *C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy*. N Engl J Med. 2005;352(1):20-8.
44. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. *Early and late benefits of high-dose*

- atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial.* J Am Coll Cardiol 2005; 46(8):1405-10.
45. Manenti ER, Bodanese LC, CameY SA, Polanczyk CA. *Prognostic value of serum biomarkers in association with TIMI risk score for acute coronary syndromes.* Clin Cardiol 2006;29(9):405-10.
46. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, Simoons M, Topol E, Venge P, Wallentin L and GUSTO-IV-ACS Investigators. *Troponin and C-Reactive Protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome.* J Am Coll Cardiol 2003;41:916-24.
47. Oltrona L, Ottani F, Galvani M. *Clinical significance of a single measurement of troponin-I and C-reactive protein at admission in 1773 consecutive patients with acute coronary syndromes.* Am Heart J 2004;148(3):405-15.
48. Kushner I, Broder ML, Karp D. *Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction.* J Clin Invest 1978;61:235-42.
49. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. *Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction.* Crit Care 2004;8(4):234-42.
50. Steeghs N, Goekoop RJ, Niessen RW, Jonkers GJ, Dik H, Huisman MV. *C-reactive protein and D-dimer with clinical probability score in the exclusion of pulmonary embolism.* Br J Haematol 2005;130(4):614-9.
51. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C, Emsley HC, Forconi S, Hopkins SJ, Masotti L, Muir KW, Paciucci A, Papa F, Roncacci S, Sander D, Sander K, Smith CJ, Stefanini A, Weber D. *Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP pooling project members.* Stroke 2005;36(6):1316-29.
52. Zhou Tao, Zhou S, Qi S, Shen X, Zeng G, Zhou H. *The effect of atorvastatin on serym myeloperoxidase and CRP levels in patients with acute coronary syndrome.* Clin Chim Acta 2006; 368:168-172.
53. Chang P, Wu T, Hung C, Tsao K, Sun C, Wu LL, Wu JT. *Development of an ELISA for myeloperoxidase on microplate: normal reference values and effect of temperature on specimen preparation.* Clin Chim Acta 2006;373:158-163.

54. Nikpoor B, Turecki G, Fournier C, Theroux P, Rouleau GA *A functional myeloperoxidase polymorphic variant is associated with coronary artery disease in French-Canadians*. *Am Heart J* 2001;142(2):336-9.
55. Asselbergs FW, Reynold WF, Cohen-Tervaert JW, Jessurun GAJ. *Myeloperoxidase polymorphism related to cardiovascular events in coronary artery disease*. *Am J Med* 2004, 116(6):429-430.
56. Chevrier I, Trefouet DA, Massonnet-Castel S, Beaune P, Lorient MA. *Myeloperoxidase genetic polymorphisms modulate human neutrophil enzyme activity: genetic determinants for atherosclerosis?* *Atherosclerosis* 2006;188(1):150-4.

ANEXOS



ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO

Projeto: Avaliação das características clínicas e do manejo hospitalar de pacientes com dor torácica na emergência

Nós gostaríamos de convidá-lo para participar de um estudo. Este estudo coletará e analisará informações médicas de pacientes que procurarem a Emergência do Hospital de Clínicas com queixa de dor no peito. O serviço de cardiologia está desenvolvendo este estudo porque existem poucas informações de como os pacientes são atendidos e qual o efeito do tratamento, além disso, nós estamos avaliando outros exames laboratoriais para detectar infarto do coração.

Se o Sr(a). concordar em participar desta pesquisa será submetido a um questionário que avaliará os seus sintomas e história médica. Também serão coletados dados médicos do seu prontuário. Os exames de sangue, solicitados pelo médico que o atendeu, serão armazenados para testar outras técnicas de laboratórios. Para este estudo o Sr(a) não será submetido a qualquer exame adicional. O Sr.(a) poderá ser novamente contatado por telefone após a alta hospitalar para uma reavaliação. A entrevista no telefone será a mesma feita aqui no hospital e deve tomar 5 a 7 minutos do seu tempo.

Toda a informação médica será sigilosa e codificada com um número que só os investigadores terão acesso. Em nenhum momento seu nome ou qualquer informação sobre a sua saúde será fornecida para qualquer pessoa que não seja um dos investigadores. A informação será utilizada somente para fins de pesquisa.

A sua participação neste estudo não determina nenhum risco adicional ou dano à saúde e é isenta de remuneração ou ônus. O Sr(a). tem o direito de recusar em participar e sua decisão não influenciará em nada o seu atendimento aqui no Hospital de Clínicas. O seu cuidado aqui no Hospital é responsabilidade do seu médico assistente, independente de sua participação no estudo.

Eu, _____ fui informado(a) dos objetivos e da justificativa da pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações sobre o questionário a que responderei. Também me foi garantido pelo pesquisador sigilo que assegura a privacidade dos dados obtidos na pesquisa.

Assinatura do Paciente

Data

Assinatura do pesquisador
Dra. Carísi A. Polanczyk
Telefone para contato: 316-8344/3168671

ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

VALOR DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA PREDIÇÃO DE EVENTOS CORONARIANOS AGUDOS EM PACIENTES COM CARDIOPATIA ISQUÊMICA ESTÁVEL.

O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar de um protocolo de pesquisa. Este protocolo visa obter maior conhecimento a respeito de novos métodos prognósticos, os marcadores inflamatórios, para avaliação de pacientes com cardiopatia isquêmica (infarto ou angina).

Após a assinatura deste termo de consentimento, o Sr., a cada três meses, será solicitado a coletar uma amostra de sangue conforme suas possibilidades e as possibilidades do serviço onde o exame será realizado.

1. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Após o senhor(a) ser selecionado, será aplicado um questionário padronizado para coleta de dados. Depois de responder o questionário, será realizada uma punção venosa com agulha para retirada de sangue. A partir disso, o Sr. será solicitado a comparecer em visitas periódicas separadas por três meses, em que serão realizadas novas retiradas de amostras de sangue. Esse sangue será armazenado em um freezer para posterior análise.

2. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

O desconforto é de uma coleta de sangue comum ocasionada pela introdução da agulha na veia. Os riscos de complicação dessa coleta de sangue são mínimos e relacionados, principalmente, hematomas por extravasamento de sangue e inflamações no local.

3. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESSE ESTUDO

Não é esperado nenhum benefício direto para o paciente, pois é um trabalho observacional e o Sr(a) já estão em acompanhamento no ambulatório de cardiopatia isquêmica. Contudo, espera-se um benefício para este tipo de paciente com a conclusão do trabalho, pois poderemos ter mais um parâmetro (no caso os marcadores) para melhor poder avaliar pacientes com a mesma condição clínica do Sr(a).

Além disso, os resultados deste estudo poderão contribuir na evolução de métodos prognósticos não invasivos, melhorando a prática médica e oferecendo menos efeitos adversos aos pacientes.

4. EXCLUSÃO DO ESTUDO

O investigador responsável pode excluí-lo(a) do estudo sem seu consentimento quando julgar necessário para o melhor encaminhamento do seu caso ou se não cumprir o programa estabelecido.

5. COBERTURA

Sua participação é voluntária. Não há quaisquer ônus ou gratificações referentes à sua participação neste estudo.

6. DIREITO DE DESISTÊNCIA

O senhor(a) poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento. Sua decisão de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada não afetará atendimentos futuros nos hospitais participantes nem trará prejuízos ao senhor(a). No caso de dúvidas ou dificuldades relacionadas a pesquisa o Sr(a) poderá entrar em contato com um dos investigadores pelos telefones: 33168344, 33168671.

7. SIGILO

Todas as informações obtidas através deste estudo, bem como o prontuário hospitalar podem ser publicados com finalidade científica, mantendo-se o sigilo pessoal.

8. CONSENTIMENTO

Declaro ter lido – ou me foram lidas – e entendido as informações acima antes de assinar esse formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte, voluntariamente, no presente estudo.

Assinatura do paciente.....

Testemunha.....

Entrevistador

Data/...../.....

ANEXO III



ATENDIMENTO DO PACIENTE COM DOR TORÁCICA

Nome: _____ / ____ Hora: ____:____ h BA: _____
 Endereço: _____ Registro: _____
 Telefones p/ contato: _____
 Sexo: F M Data de nascimento: ____/____/____ Idade: ____ anos

CARACTERÍSTICAS DA DOR

Data do início da dor: ____/____/____ Hora: ____:____ Intensidade da dor : ____+/ 10+
 Duração do episódio mais intenso: ____ min ou ____ horas

Localização :

- Retroesternal
- Precordial
- Braço esquerdo
- Braço direito
- Mandíbula/ Pescoço
- Epigástrica
- Ombro esquerdo
- Ombro/braço direito
- Outros

Qualidade:

- Pressão / aperto
- Pontada
- Queimação
- Dolorimento contínuo
- Dormente / latente
- Indigestão / gases
- Migratória
- Indescritível
- Outras

Irradiação:

- MSE
- MSD
- Dorso
- Pescoço
- Mandíbula
- Ombros
- Abdome
- Outros

Sintomas associados:

- Sudorese
- Náuseas
- Vômitos
- Dispnéia
- Taquipnéia
- Tontura
- Tosse
- Hemoptise
- Síncope

Desencadeamento:

- Ativ. Fís. Habitual
- Exercício físico
- Atividade sexual
- Estresse emocional
- Espontânea
- Alimentação
- Outra

Reprodução da dor:

- Respiração profunda
- Palpação
- Mudança de posição
- Outro: _____

Alívio da dor:

- repouso
- nitrato SL
- analgésicos
- outros: _____

História prévia de:

- IAM
- Angina pectoris
- Nenhuma

Dor anterior semelhante a esta:

- IAM
- Cardíaca (angina, IC, etc.)
- Outro

Dor atual comparada a prévia:

- Pior (duração, severidade, frequência, resposta usual)
- Similar
- Não tão ruim
- Sem diagnóstico prévio de angina/ IAM
- Diferente

HISTÓRIA MÉDICA PREGRESSA / FATORES DE RISCO

- HAS
- Diabetes mellitus
- Hipercolesterolemia
- Tabagismo passado atual – N^o/ dia: ____ Tempo: ____
- Obesidade
- Contraceptivo oral
- Menopausa c/ repos. hormonal s/ repos hormonal
- História de doença familiar
- Cateterismo Data: ____/____/____
- CRM Data: ____/____/____ ACTP Data: ____/____/____

CONTRA-INDICAÇÕES ESPECÍFICAS AS DROGAS (β -bloqueadores, Inibidores da ECA, aspirina, heparina, trombolíticos)

- Broncoespasmo/Asma
- AVE hemorrágico < 2m
- AVC isquêmico há 3m
- Uso de STK há \leq 1 ano
- Uso de marevan
- FE < 40%
- Cirurgia Intracraniana ou TCE < 2m
- Grande cirurgia ou trauma < 2 sem
- Insuficiência Hepática
- Sangramento digestivo ou genito – urinário < 6 semanas
- Hipotensão
- Insuficiência renal
- Bradicardia
- Discrasia sanguínea
- História de hipersensibilidade prévia
- Tosse desencadeada por IECA

EXAME FÍSICO

PA: _____ X _____ mmHg Fc: _____ bpm HGT _____ %
 Ausculta cardíaca: RR RI (FA ES) B3 B4 Atrito Pericárdico sopro _____
 Ausculta Pulmonar: normal Crepitantes em >1/2 bil Crepitantes basais Sibilos
 Edema em Msls: [1] tornozelo [2] metade perna [3] até joelho [4] acima joelho

Atendimento do Paciente com Dor Torácica**ECG**

Data: ___/___/___ Hora: ___:___h

Ritmo: sinusal fibrilação atrial outro: _____Interpretação: sem alteração significativa HVE BCRE BCRD

	SUPRA ST	INFRA ST	INVERSÃO T	ONDA Q/necrose
Anterior (V1, 2, 3, 4, 5, 6)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inferior (D2, D3, AVF)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lateral (D1, AVL, V5-V6)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dorsal (V7-V8)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VD (V3R - V6R)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXAMES REALIZADOS**Marcadores Bioquímicos:**

Data							
Hora							
CK – total							
CK – MB (a)							
CK-MB (m)							
Troponina I							
LDH							

Testes realizados:ECG: Data: ___/___/___ Hora: ___:___ semelhante da admissão alterado após admissãoData: ___/___/___ Hora: ___:___ semelhante da admissão alterado após admissãoTeste de esforço: Data: ___/___/___ Hora: ___:___ positivo negativo inconclusivoMETs: _____ Angina sim não depressão ST > 1mm outra alteração: _____Cintilografia miocárdica: Data: ___/___/___ Hora: ___:___ positivo negativo inconclusivo esforço farmacológico Angina sim não depressão ST > 1mm defeito perfusão fixo defeito perfusão transitório**TRATAMENTO PRESCRITO NA EMERGÊNCIA**

Tratamento	Data início	Hora início	Esquema posológico
AAS			
Nitrato			
Beta-bloqueador			
IECA			
Heparina			
Antagonista do Ca ⁺⁺			
Insulina			
Reperusão aguda			<input type="checkbox"/> trombolítico <input type="checkbox"/> ACTP primária

EVOLUÇÃO e ALTA DO PACIENTEDiagnóstico final: IAM angina instável cardíaca estável outro: _____Destino: domicílio hemodinâmica unidade internação CTI transferência óbito

Data: ___/___/___ Hora: ___:___

Seguimento: Cateterismo Data: ___/___/___ ACTP Data: ___/___/___ CRM Data: ___/___/___ Complicações: angina recorrente ICC/choque cardiogênico arritmias: _____
 VM infecções óbito Data: ___/___ Causa: _____

Entrevistador: _____ <input type="checkbox"/> encaminhamento ambulatorial <input type="checkbox"/> seguimento completo <input type="checkbox"/> Coleta de Sangue: <input type="checkbox"/> 1 ^o amostra (admissão)
--

ANEXO IV -**Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica**

Data: _____

AVALIAÇÃO INICIAL – CPI**1ª consulta****1. Identificação**

Nome: _____ Prontuário: _____ CPI nº: _____
 Idade: _____ Estado civil: _____
 Sexo: (1) masculino (2) feminino Data de nascimento: _____ Profissão: _____
 Endereço: _____ Telefone: _____

2. Sintomas Atuais

Dor / desconforto torácico: (0) sem dor () Claudicação intermitente: _____ metros
 ao esforço (1) grande (2) med (3) min (4) repouso () Tontura / síncope
 (8) sem relação com esforços () Fadiga
 Dispneia: sem dispnéia (0) () Edema Msls () pé () tornozelo () joelho () coxa
 aos esforço (1) grande (2) med (3) min (4) repouso () Outros: _____
 Palpitação (1) sim (0) não () Classe Funcional: _____
 HDA _____

3. Diagnóstico

() Angina Estável: Data: _____ 1 () IAM: Data: _____
 () Angina Instável: Data: _____ 2 () Reinfarto: Data: _____
 () Outros diagnósticos: () lateral alto () lateral
 () ICC Classe NYHA: _____ () anterior () ant. extenso
 () Arritmias: _____ () septal () ântero-septal
 () Valvulopatias: _____ () inferior () posterior
 () Outros: _____ () não-Q () VD

4. Procedimentos

(1) CD (2) DA (3) Cx (4) Mg (5) Dg () não soube informar
 () CAT diagnóstico: Data: _____ Vasos: _____ () CRM: Data: _____ Vasos: _____
 () ACTP / *Stent*: Data: _____ Vasos: _____ Nº de pontes: _____ () Safena () Mamária () outras
 () trombolítico _____ Data: _____ () outras: _____

5. História Mórbida Progressa

() Doença Reumatológica: _____ () Doença da Tireóide: _____
 () Doença Renal: _____ () Úlcera Péptica: _____
 () Doença Vascul Periférica: _____ () DPOC: _____
 () Doença Cerebrovascular: _____ () Neoplasias: _____
 () Doença Hepática: _____ () Outras: _____

6. Fatores de Risco Referidos

() DM Tempo de doença: _____ () Obesidade
 () HAS Tempo de doença: _____ () Atividade física regular: (horas/ semana)
 () Hipercolesterolemia () Hipertriglic () desconhecido () Não () 1-3 () 4-6 () >6
 () História familiar de CI: () História de Tabagismo:
 () Pais () Irmãos () Avós Idade _____ Tempo uso: _____ Cig/ dia: _____ Tempo abandono: _____
 () Bebida alcoólica – quantidade: _____

7. Medicação em Uso (droga e dose)

() não sabe
 () Antiplaquetário: _____ () Antiarrítmicos: _____
 () IECA: _____ () Anticoagulante Oral: _____
 () Antagonistas Cálcio: _____ () Hipolipemiantes: _____
 () Nitratos: _____ () Antidiabéticos: _____
 () β-bloqueador: _____ () TRH: _____
 () Diuréticos: _____ () Outros: _____

Efeitos Adversos das Drogas: _____

EXAME FÍSICO – CPI:

Nome: _____ Prontuário: _____ Data: _____
 CPI: _____

1. Geral

PA 1: ____/____ mmHg PA 2: ____/____ mmHg Freq. Cardíaca: ____ bpm
 Peso: ____ Kg Altura: ____ cm IMC: ____ Cintura: ____ cm Perímetro Braquial: ____ cm
 Mucosas: () normais () pálidas () desidratadas Tireóide: () normal () bócio () nódulo

2. Sistema Cardiovascular

() Turgência jugular a 45°
 () Refluxo hepatojugular
 () Sopro carotídeo () Dir () Esq
 Íctus cordis:
 () propulsivo: _____
 () localização: _____
 () não palpável ou ____ polpas digitais
 Ritmo cardíaco:
 () Regular
 () Irregular: () FA () outro _____
 () Extrassístoles ____ / min

Bulhas:
 () Normofonéticas () Hipo () Hiper
 () Desdobramento: () B1 () B2
 () fisiológico () fixo
 () Galope () B3 () B4
 Sopro cardíaco:
 (1) Aórtico (2) Pulmon. (3) Mitral (4) Tricúsp.
 () Sistólico: () proto () holo () tele
 () Diastólico: () precoce () rolar
 () Irradiação: () axila () cervical () abdômen
 () Intensidade: ____+ / 6+

3. Sistema respiratório

Frequência respiratória: ____ mpm
 Ausculta pulmonar:
 () Crepitanes:
 () 1/3 inf () 1/2 inf () todo
 () Outros _____

() Sibilos
 () insp. () exp.
 () Roncos
 () insp. () exp.

4. Abdômen

Hepatometria: ____ cm
 () Sopro abdominal: _____

() Massas: _____
 () Dor à palpação: _____

5. Extremidades

() Edema de Membros Inferiores ____+ / 4+
 () Aquecidas, perfundidas
 () Sopro femoral
 () Úlceras: _____
 () Outro: _____
 Pulsos arteriais palpáveis:
 () Femorais Dir: ____+ / 2+ Esq: ____+ / 2+
 () Poplíteos Dir: ____+ / 2+ Esq: ____+ / 2+
 () Tib. post. Dir: ____+ / 2+ Esq: ____+ / 2+
 () Pediosos Dir: ____+ / 2+ Esq: ____+ / 2+

Observações adicionais :

Examinador: _____

EVOLUÇÃO – CPI: Mês N° _____

Nome: _____ Idade: _____ Pront: _____ CPI: _____ Data: _____

Lista de problemas: # _____ # _____ # _____
_____ # _____ # _____

1. Sintomas Atuais (HDA) () Assintomático

- | | |
|---|--|
| () Dor / desconforto torácico: | () Palpitação |
| () Típico aos esforços () max () med () min | () Claudicação intermitente: _____ metros |
| () Atípico | () Tontura / síncope |
| () Dispnéia: | () Fadiga |
| () Aos esforços () max () med () min | () Edema Ms Is () pé () tornozelo () joelho () coxa |
| () Em repouso() | () Classificação de Angina: _____ |
- Outros: _____

2. Novos Eventos

- | | |
|---|---|
| () IAM: Data: _____ N°: _____ | () Arritmias: _____ |
| () lateral alto () lateral () anterior | () Emergência Data: _____ Local: _____ |
| () ant. extenso () ântero-septal | () Internação Data: _____ Local: _____ |
| () septal () inferior () VD | () Por outras causas: _____ |
| () posterior () não-Q | () Morte – <i>causa mortis</i> : _____ |
- () Angina () ICC

3. Novos Procedimentos (1) CD (2) DA (3) Cx (4) Mg (5) Dg

- | | |
|---|--|
| () CAT diagnóstico: Data: _____ Vasos: _____ | () CRM: Data: _____ Vasos _____ |
| () ACTP / Stent: Data: _____ Vasos: _____ | N° de pontes: _____ () Safena () Mamária |

4. Controle de Fatores de Risco (1) segue (2) segue parcialmente (3) não segue (8) NSA

- | | |
|---|---|
| () Redução Tabagismo Cigarros/ dia: _____ | () Dieta pobre em colesterol |
| () Redução Peso: _____ Kg | () Dieta com restrição sal e carboidratos |
| () Atividade física regular: _____ horas/ semana | () Aumento de ingesta de frutas e verduras |

5. Medicação em Uso: (droga e dose)

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| () Antiplaquetário: _____ | () Antiarrítmicos: _____ |
| () IECA: _____ | () Anticoagulante Oral: _____ |
| () Antagonistas Cálcio: _____ | () Hipolipemiantes: _____ |
| () Digital: _____ | () Antidiabéticos: _____ |
| () Nitratos: _____ | () Tiroxina: _____ |
| () β-bloqueador: _____ | () TRH: _____ |
| () Diuréticos: _____ | () Outros: _____ |

Uso: () regular () irregular = Motivo: () preço () esquecimento () orientação médica inadequada

() Efeitos Adversos das Drogas: _____

6. EF: Peso: _____ FC: _____ PA.: _____

ACV: () RR () RI () B₃ () B₄

Sopro: Sistólico () proto () holo () tele

Diastólico () precoce () rolar

() Sopro carótida D () sopro carótida E

AP: () Normal () Crep. Basais () Outro

() Edema MsIs _____ / 4+

Outras Alterações: _____

7. Avaliação

Sintoma anginoso (dor no peito ou equivalente):

pior igual melhor assintomático

Controle fatores de risco:

pior igual melhor total

Impressão: _____

Conduta: _____

Examinador: _____