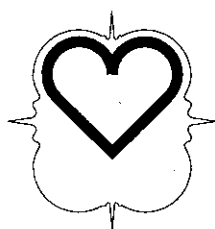


**REVISTA DA
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**



SOCERJ

EDITOR

CÉSAR CARDOSO DE OLIVEIRA

CO-EDITOR

PAULO GINEFRA

CONSELHO EDITORIAL

ANTONIO ALVES DE COUTO
AYRTON PIRES BRANDÃO
CANTÍDIO DRUMOND NETO
CLAUDIA C. ESCOSTEGUY
CLAUDIO GIL SOARES DE ARAÚJO
EDISON C. SANDOVAL PEIXOTO
ELIZABETE VIANA DE FREITAS
FRANCISCO MANES ALBANESI FILHO
HENRIQUE MURAD
IGOR BORGES DE ABRANTES JÚNIOR
IVAN GONÇALVES MAIA
JORGE NEVAL MOLL FILHO
LUIS JOSÉ MARTINS ROM O FILHO
MARCO AURÉLIO SANTOS
NELSON SOUZA E SILVA
SILVIA HELENA BOGHOSSIAN

SECRETÁRIA DE REDAÇÃO

SONIA MARQUES DE FREITAS

A **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (ISSN 0101-0758)** é editada trimestralmente pela SOCERJ, Rua Voluntários da Pátria, 445 Sl. 218, Botafogo, CEP 22270-000, Rio de Janeiro, RJ, Telefax: (021) 266-3761 ou 286-3749 e distribuída à classe médica por **cortesia dos Laboratórios Biosintética Ltda.** As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e os trabalhos a serem publicados deverão ser dirigidos à sede da SOCERJ.

REVISTA DA SOCERJ

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.
SOCERJ

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL/PUBLISHED QUARTERLY

DADOS DE CATALOGAÇÃO

REVISTA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
RJ, BRASIL V 1 - 1988

1988, 1: 1,2

1989, 2: 1,2,3,4

1990, 3: 1,2,3,4

1991, 4: 1,2,3,4

1992, 5: 1,2,3,4

1993, 6: 1,2,3,4

1994, 7: 1,2,3,4

1995, 8: 1,2,3,4

1996, 9: 1,2,3,4

1997, 10: 1, 2.

ISSN 0104-0758

INDEXADA NO INDEX MEDICUS LATINO AMERICANO

IMPRESSA NO BRASIL - PRINTED IN BRAZIL

TIRAGEM: 3.000 EXEMPLARES

REVISTA DA SOCERJ - (REV. SOCERJ)

ÍNDICE

. PÁGINA DO EDITOR	57
. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	60
- EDITORIAL	
Encher balões nas artérias coronárias?!!	62
Antonio Luiz Brasileiro	
- ARTIGOS DE REVISÃO	
- Parada cardíaco-respiratória fora do hospital: a desfibrilação precoce	63
aumenta os índices de sobrevivência	
Fernando E.S. Cruz Filho, Lutgarde M.S. Vanheuseden	
- Dissecção Aórtica: Diagnóstico e Tratamento	69
Henrique Murad	
- Bases Bioquímicas para Aplicação Clínica dos Antitrombóticos em Cardiologia	74
Antonio Alves de Couto	
- A Injúria de Reperusão Miocárdica	79
Antonio Luiz Brasileiro	
- ARTIGO ORIGINAL	
- Angioplastia Transluminal Coronária na Fase Intrahospitalar do	89
Infarto Agudo do Miocárdio	
Esmeraldi Ferreira	
- HIPERTENSÃO ARTERIAL	
- Investigação Clínica e Laboratorial na Hipertensão Arterial Sistêmica.	96
O que é essencial?	
Nelson Souza e Silva	
- ESTATÍSTICA EM MEDICINA	
- Descrição de Dados Clínicos	101
José Francisco Soares e Flávio Chaimowicz	

CURSOS E CONGRESSOS

- * Curso de Exercício Físico em Cardiologia
26 julho e 02 de agosto de 1997
Auditório da Sociedade Brasileira de Cardiologia
Rua Ipú, 32 - Botafogo - Rio de Janeiro
- * XIX Congress of the European Society of Cardiology (ESC)
24 a 28 de agosto 1997, Stockholm, Sweden
- * 14^o Curso Avançado de Atualização em Doença Coronária - Revisão dos Grandes Estudos para
Aplicação na Prática Clínica
05 e 06 de setembro de 1997, Hotel Intercontinental - São Paulo
Informações e Inscrições na SOCERJ - (021) 266-3761 e 286-3749
- * LIII Congresso da Sociedade de Brasileira de Cardiologia
07 a 10 de setembro de 1997
Palácio das Convenções do Anhembi - São Paulo - SP
- * Scientific Sessions of the American Heart Association (AHA)
09 a 12 de novembro 1997, Orlando, FL, USA
- * American College of Cardiology (ACC)
29 de março a 01 de abril de 1997
Atlanta - GA, USA

Caros Colegas

s trabalhos que trazemos neste número, atestam a qualidade e a evolução da cardiologia praticada na nossa cidade, o Rio de Janeiro.

Iniciamos com um tema atual e da maior importância, a parada cardíaco-respiratória fora do ambiente hospitalar e uma maneira de reduzir a mortalidade, pelo Dr. Fernando Cruz e Lutgarde M.S. Vanheusen. A seguir, nos é apresentada uma primorosa revisão sobre Dissecção Aórtica, feita por um especialista no tema, o Dr. Henrique Murad. Reconhecidamente um estudioso, o Dr. Antonio Alves de Couto traz à baila um tema atualíssimo, e que todos devemos estar a par, pela sua aplicação em Cardiologia, os antitrombóticos. Nele, Couto e col. Discutem as bases bioquímicas, os sistemas trombogênico e trombolítico, seus mecanismos de ação, interações, etc...

O que voce sabe de antioxidantes? Provavelmente pouco, pois há escassez de informação na literatura médica. O Dr. Antonio Luiz Brasileiro, nos dá uma cuidadosa revisão sobre este tema, cuidadosamente arranjada com figuras explicativas que ele criou em computador, para nosso entendimento. Não deixem de lê-lo.

O artigo original deste número, mostra a experiência do grupo do Dr. Esmeralci Ferreira, no tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio por método invasivo, a Angioplastia Transluminal Percutânea (ATC), juntamente com a colocação de "stent" em casos selecionados. Esta é sem dúvida uma opção sedutora de tratamento do Infarto, entretanto, conforme lembra o Dr. Esmeralci, restringe-se a centros de especialização, com hemodinamicistas experientes e que tenham bons resultados. Logo após este artigo, temos um editorial do Dr. Brasileiro, que explora o tema, sob a ótica de uma reunião no último congresso do American College of Cardiology, realizado em março deste ano em Anaheim, USA.

Uma análise crítica dos métodos de investigação para a hipertensão arterial sistêmica, é o que nos traz o Dr. Nelson Souza e Silva, extremamente importante nesta época de restrição à custos, e bom desempenho. É uma verdadeira aula de epidemiologia.

Por fim, temos o terceiro capítulo de Estatística em Medicina. Nele o Prof. José Francisco Soares e o Dr. Flávio Chaimowicz nos dão o que deve ser o primeiro passo para o planejamento científico. Colecionem estes artigos.

Aproveitem esta leitura.

O Editor

SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

DIRETORIA

Presidente: Denilson Campos de Albuquerque

Vice-Presidente: Evandro Tinoco Mesquita

1º Secretário: Ademir Batista da Cunha

2º Secretário: Maria de Lourdes Tavares de Carvalho

1º Tesoureiro: Maria Eliane Campos Magalhães

2º Tesoureiro: Marcelo Vieira Gomes

Diretor Científico: Roberto Bassan

Editor da Revista da SOCERJ: César Cardoso de Oliveira

Co-Editor: Paulo Ginefra

Conselho Editorial: Antonio Alves de Couto
Ayrton Pires Brandão
Cláudia C. Escosteguy
Cláudio Gil Soares de Araújo
Cantídio Drumond Neto
Edison Sandoval Peixoto
Elizabeth Viana de Freitas
Francisco Manes Albanesi Filho
Henrique Murad
Igor Borges de Abrantes Júnior
Ivan Gonçalves Maia
Luiz José Martins Romão Filho
Marco Aurélio Santos
Nelson Souza e Silva
Sílvia Helena Boghossian

Conselho Fiscal: Carlos Alberto Toscano da Graça
Moysés Gamarski
Roberto Pozzan

Suplentes: Jamil da Silva Soares
Paulo Roberto Pereira de Sant'Anna
Sebastian Brotons de La Nuez (in memoriam)

Comissão Científica: Antonio Sérgio Cordeiro da Rocha
Hélio Roque Figueira
José Guilherme de Faria Féres
Klerman Wanderley Lopes
Luiz Antonio Campos
Roberto Esporcatte
Salvador Serra

Comissão de Ensino: Heraldo Viter
João Mansur Filho
Paulo Roberto Dutra da Silva
Vinício Elia Soares
Wille Oigman

Comissão Med. Preventiva e Social: Jorge Gomes da Silva (presidente)
Antonio Alves do Couto
Dany David Kruczan
Edyo José Freitas Cardoso
João Bosco de F. Santos
Oswaldo Luiz Cergidanes
Paulo Wesley F. Bragança

Comissão de Informática: Antonio Luiz da Silva Brasileiro
Pedro Di Marco da Cruz
Sérgio Kaiser

Comissão Eleitoral: Emilio César Zilli
Jorge Luiz Ferreira Brandão
Ricardo Luiz Ribeiro

Representante do FUNCOR no Rio de Janeiro: Lilian Soares da Costa

Departamento de Arritmias, Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia

Presidente: Washington Maciel
Vice-Presidente: Silvia Boghossian
Secretário: Jayme de Barros Freitas
Tesoureiro: Marco Aurélio Pierobon
Diretor Científico: Francisco José Nascimento

Departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

Presidente: Leslie de Albuquerque Aloian
Vice-Presidente: Hélio Roque Figueira
Secretário: Francisco Cabral Cardoso
Tesoureiro: Cyro Vargues Rodrigues
Diretor Científico: Pierre Labrunie

Departamento de Valvulopatias

Presidente: Eduardo Luiz Argüelles de Souza
Vice-Presidente: José Barbosa
Secretário: Alberto Siqueira Lopes
Tesoureiro: Adailton Batista
Diretor Científico: Roberto Hugo da Costa Lins

Departamento de Doença Coronária

Presidente: José Geraldo C. Amino
Vice-Presidente: Luiz Maurino Abreu
Secretário: Lílian Carestiatto
Tesoureiro: Eduardo Nagib Gauí
Diretor Científico: Carlos Scherr

Departamento de Insuficiência Cardíaca e Miocardiopatia

Presidente: Marcelo Westerlund Montera
Vice-Presidente: Edson Saad
Secretário: Francisco Manes Albanesi Filho
Tesoureiro: Cantídio Drumond Neto
Diretor Científico: Evandro Tinoco Mesquita

Seção Regional da Baixada Fluminense da SOCERJ - SEC SOCERJ

Presidente: Sônia Regina Reis Zímbaro
Vice-Presidente: Paulo Roberto Pereira de Sant'Anna
Secretário: Claudia Sessin M. Tavares
Tesoureiro: Álvaro de O. Morgado Filho
Diretor Científico: Marcelo Alves Nogueira

Seção Regional do Leste Fluminense da SOCERJ

Presidente: Heraldo Viter
Vice-Presidente: Carlos Alberto Mussel Barrozo
Secretário: Jorge Abunahman
Tesoureiro: Mario Luiz Ribeiro
Diretor Científico: Luiz Augusto de Freitas Pinheiro

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A Revista da SOCERJ é Órgão Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, destinado a publicar artigos originais e de atualização sobre temas cardiovasculares em seus números e os Resumos de trabalhos apresentados no Congresso anual da SOCERJ em seu número especial Suplemento. Eventualmente a Revista poderá editar mais de um Suplemento.

Todos os artigos originais e de atualização, bem como qualquer matéria enviada para a publicação, serão submetido à análise pelo Conselho Editorial, reservando-se a Revista da SOCERJ o direito de recusar a matéria considerada insuficiente pelo Conselho ou que vá em contra dos princípios da ética médica.

Os manuscritos devem ser inéditos, em consenso com todos os autores e, uma vez aceitos pelo Conselho Editorial para publicação, passarão a ser propriedade editorial da Revista, não podendo ser reproduzido sem a autorização por escrito da mesma.

A Revista da SOCERJ é abreviada para Rev. SOCERJ como indicador bibliográfico.

Todos os originais devem ser enviados à Revista da SOCERJ, Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, Rua Voluntários da Pátria, 445 Sl. 218, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, CEP. 22270-000, Telefax: (021) 266-3761 ou 286-3749.

Para a publicação dos trabalhos, serão obedecidas, no geral, as normas adotadas pelos Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Não serão aceitos trabalhos para publicação múltiplos (várias revistas), exceto os escritos ou publicados em outro idioma.

Os trabalhos serão publicados por ordem de aceitação pelo Conselho Editorial e não por ordem de recebimento. Ambas as datas, porém, constarão no pé da primeira página do trabalho na Revista.

O pedido para publicação de trabalho ou outra matéria constantes destas normas, deve ser feito ao Editor em carta anexa, assinada pelo principal autor, constando uma declaração de ter sido obtido o consentimento por escrito dos pacientes submetidos a procedimentos de estudo terapêutico ou por drogas, pela qual o autor (es) assumem inteira responsabilidade. Na mesma carta deve-se especificar à qual Seção da Revista destina-se o trabalho: Trabalhos Originais, Temas de Atualização, Relato de Caso, etc.

Os trabalhos devem ser redigidos em português, de acordo com a ortografia vigente, datilografados ou processados em espaço duplo, em papel branco, ofício ou A4 para impressora de computador, margem de 3cm de cada lado, em cima e em baixo, original e duas cópias do texto e figuras, com páginas numeradas em algarismos arábicos: a folha de rosto é a página 1, a do Resumo pág. 2, etc. **Deverá ser enviado um disquete de 3.5 com um 1.44 mega bytes do trabalho, em word 4.0 para windows.** A Revista receberá trabalhos em inglês ou espanhol procedentes de instituições estrangeiras, a critério do Conselho Editorial.

NORMAS PARA:

1 - Artigo Original - (investigações/procedimentos novos)

1.1 - Folha de Rosto (título em português e em inglês, nome completo dos autores, nome da cidade, nome da instituição onde realizado, três "Palavras chaves" (em português) e "Key words" (em inglês). Nome e endereço do autor responsável para correspondência.

1.2 - Resumo - em português até 300 palavras, constituído de Objetivo, Casuística e Método, Resultado e Conclusão.

1.3 - Summary, versão do resumo em inglês, encimado pelo título também em inglês na mesma ordem do item anterior.

1.4 - Introdução

1.5 - Casuística e Método - exigindo-se descrição de equipamento, método detalhado da pesquisa e análise estatística.

1.6 - Resultados - pode ser por texto, com tabelas ou quadros.

1.7 - Discussão

1.8 - Referências Bibliográficas - numeradas por ordem de citação no texto, de acordo com o Index Medicus. Citar todos os autores pelo sobrenome, seguido das iniciais do nome até 6 autores; mais de 6, citar et al; título do artigo pesquisado, nome da Revista consultada, ano; volume: 1ª - Última página; (se for Suplemento, citar Supl. nº logo após o volume).

1.9 - Estudo Cooperativo: citar o Órgão ou Órgãos organizadores, tema estudado, revista, ano; volume: 1ª - Última página.

1.10 - Livros - Sobrenome e iniciais do(s) autor(es), Título, Edição, Cidade: Casa Editora, Ano: página específica para referência.

1.11 - Capítulo de Livro - Sobrenome e iniciais do(s) autor(es), Título do Capítulo. In: Sobrenome e iniciais do(s) nome(s) do(s) autor(es) eds; Título do Livro, Edição. Cidade; Casa Editora. Ano: Página específica para referência.

1.12 - Tese ou Dissertação - Sobrenome e iniciais do autor. Título, seguido entre parêntese de Tese ou Dissertação e grau obtido (Doutor, Mestre), Cidade, Universidade. Ano: Página específica para referência.

1.13 - Anais de Congresso: Sobrenome e iniciais do(s) autor(es). Título do trabalho. In: Anais do número de ordem e nome do Congresso. Cidade: Sociedade ou Instituição promotora. Ano: página inicial - final do Artigo ...

1.14 - Resumos de Congresso: igual ao item 1.8, acrescentando-se Supl. nº, após o ano.

1.15 - Figuras e tabelas numeradas por ordem no texto em algarismos arábicos. Trabalhos gráficos (ECG, Holter, Teste de Esforço, Hemodinâmicos, etc.) devem ser copiados em xerox com bom contraste e montados em tamanho reduzido, mas que permitam leitura confortável - Desenhos em nanquim, tabelas, quadros, gráficos, cruvas feitos por computador devem ser impressos com bom contraste. Figuras, fotografias, desenhos, não devem ultrapassar a base de 9 x 12 cm e devem ser numerados a lápis no verso, seguindo a ordem no texto, indicado com uma seta superior a posição

correta da figura na página. Figuras ou gráficos em cores devem ser discutidos com a Revista, à parte. As fotografias devem ser entregues em papel brilhoso.

1.16 - As legendas das figuras devem ser sucintas e escritas em folha à parte, numeradas de acordo com a ordem do texto ...

2 - Artigos de Atualização - sobre determinados tema, experiência atual própria e da literatura atual, bibliografia de acordo com as normas.

3 - Editorial (para Editor convidado) - Comentário crítico sobre determinado tema ou artigo publicado no mesmo número da Revista, podendo ou não ser acompanhado de bibliografia.

4 - Relato de Caso - Com documentação completa e resumida, de interesse para o Cardiologista Clínico.

5 - "Como eu trato" - Tratamento atualizado de determinada entidade, com a experiência do autor, convidado pela Revista. Com bibliografia.

6 - Cartas ao Editor - Cartas e respostas, sucintas, sobre artigos ou conceitos emitidos, cabendo citar até 3 referências bibliográficas.

7 - Noticiário - Notícias sucintas sobre Cursos, Simpósios, Reuniões etc., com as datas - máximo de 60 palavras.

Todos os trabalhos, artigos de atualização e matérias publicados pela Revista da SOCERJ, são de responsabilidade exclusiva de seus autores, bem como os conceitos neles emitidos.

“Encher balões nas artérias coronárias?!!”

“Blow up balloons in coronary arteries?!!”

Dr. Antonio Luiz Brasileiro

Chefe da Unidade Coronária do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras

No número de julho de 96 do American Journal of Cardiology foi publicada uma entrevista com o Dr. Eric Topol na qual ele confessava que, no final dos anos setenta, ao tomar conhecimento das primeiras angioplastias realizadas por Andreas Grüntzig, ele confidenciou a um amigo: *“That guy has got to be crazy...he's totally crazy! How could he do this? Blow up balloons in coronary arteries!”*. (“Este cara está louco... ele está totalmente louco! Como ele pode fazer isto? Encher balões nas artérias coronárias!”)

Esta foi também a reação da maioria dos cardiologistas do mundo diante daquela ousada técnica, porém, começava aí uma verdadeira revolução na cardiologia mundial e nascia uma nova especialidade: a hemodinâmica intervencionista. Hoje, somente nos Estados Unidos, cerca de 500.000 angioplastias são realizadas anualmente.

Os hemodinamicistas até então vistos mais como técnicos do que propriamente médicos, ganharam uma enorme notoriedade e status dentro da cardiologia.

Após 20 anos desde que Grüntzig fez a primeira angioplastia muita coisa mudou. Novas técnicas foram surgindo, catéteres cada vez mais eficientes e confiáveis foram sendo desenvolvidos e finalmente entramos na era dos “New Devices”. Se até três anos atrás pouca gente sequer tinha ouvido falar em “stents”, hoje todos os laboratórios de hemodinâmica os utilizam em larga escala. Chegaram também o eximer laser, o rotablator, a aterectomia direcional e muitos outros. E tudo indica que estamos apenas começando.

As indicações para a angioplastia se estenderam até limites inimagináveis até mesmo para o revolucionário Grüntzig. Eu ainda me lembro do velho conceito: “angioplastia só serve para lesão única, proximal e concêntrica”. Hoje se dilatam, praticamente qualquer tipo de lesão e em quase todas as localizações.

A indicação de angioplastia na fase aguda ou sub aguda do infarto agudo do miocárdio (IAM) foi quase enterrada em 1989 quando os resultados do TIMI IIB (leia-se Braunwald) foram publicados mostrando que não havia qualquer vantagem com o uso desta técnica nestes pacientes. Este estudo, na verdade, avaliava apenas o papel da angioplastia como uma complementação da reperfusão conseguida pelo trombolítico. Não foi feita nenhuma avaliação em outros contextos tais como a angioplastia primária ou de resgate. Com o passar do tempo os hemodinamicistas foram aos poucos conseguindo apagar aquela má impressão inicial através de estudos sérios e bem conduzidos. Hoje a angioplastia já é considerada como a melhor opção de reperfusão para pacientes com IAM.

Neste número da Revista da Socerj o Dr. Esmeraldi Ferreira e colaboradores fazem uma revisão sobre o assunto e mostram a sua importante experiência com 129 pacientes submetidos à angioplastia na fase intra-hospitalar do IAM nos vários contextos possíveis. Seus resultados são semelhantes aos da literatura mundial confirmando o alto grau de capacitação dos nossos profissionais.

Apesar dos altos índices de aceitação que a angioplastia vem obtendo o bom senso deverá sempre prevalecer. Na 46th Annual Scientific Session do American College of Cardiology (Anaheim, California, março de 97), o espirituoso Dr. Peter Sleight, em acirrada Sessão de Controvérsias cujo tema era Trombólise versus Angioplastia e tendo como oponente a brilhante e não menos espirituosa Dra. Cindy Grines, projetou um diapositivo com uma frase de Mark Twain que dizia: *“Um homem com um martelo pensa que tudo deveria ser martelado”*. E logo na linha de baixo ele completava: *“Uma mulher com um balão...”*.

As opiniões emitidas nos editoriais, refletem o ponto de vista dos seus autores, não necessariamente o da Revista da SOCERJ

Parada cárdio-respiratória fora do hospital: a desfibrilação precoce aumenta os índices de sobreviventes.

Fernando E. S. Cruz Filho
Lutgarde M. S. Vanheusden

Hospital Pró-Cardíaco/Ritmolab - RJ
Hospital de Cardiologia de Laranjeiras - RJ

Endereço para Correspondência:
Dr. Fernando E. S. Cruz F/Hospital Pró-Cardíaco
Rua Dona Mariana 219 - parte
Rio de Janeiro - RJ - CEP:22.280-020
FAX:(021) 5277099

A parada cardio-respiratória (PCR) em via pública durante prática de esporte de competição ou ainda em academias de ginástica e consequente óbito é um quadro dos mais dramáticos pela sua ocorrência em jovens, em atletas ou ainda em indivíduos na faixa etária economicamente ativa (1,2,3,4). As estatísticas americanas apontam para um total de 200.000 a 400.000 mortes súbitas por ano. Destas, algumas já foram inclusive documentadas pela rede de televisão norte-americana em atletas profissionais. No Brasil, vários relatos de PCR em atletas profissionais (futebol), em prova de natação (criança de 10 anos), em academia de ginástica (jovem de 20 anos) e durante treinamento de militares são ocasionalmente relatados em jornais (Figura 1). Apesar da desfibrilação precoce ser o determinante mais importante na sobrevivência de pacientes com PCR, em nenhum destes casos citados havia a disponibilidade de um desfibrilador externo.



Figura 1 - Notícias em periódicos sobre morte súbita durante a prática de esportes ou de exercícios maiores.

Esse artigo visa revisar a PCR fora do ambiente hospitalar (PCRHF) e com o mesmo tentar iniciar uma campanha de saúde preventiva da morte súbita com a implementação da desfibrilação precoce na cidade do Rio de Janeiro.

ACLS - PROGRAMA DE SUPORTE DE VIDA AVANÇADO

Nos Estados Unidos, quase todas as instituições médicas e serviços de emergência treinam profissionais da área médica em um programa chamado ACLS (5) (*Advanced cardiac life support*). Outro curso básico de suporte de vida (BLS- *basic life support*) é seguido por leigos. Neste caso, habitantes de comunidades podem também desempenhar um papel importante de "atuante primário" (*first-responder*) que inicia manobras de ressuscitação antes da chegada da equipe de para-médicos. A "corrente da sobrevivência" (figura 2) é o símbolo mundialmente conhecido pelos profissionais de emergência e representa as quatro estratégias necessárias diante de um paciente com PCRHF. Estas estratégias são compostas de: 1- "Acesso precoce" (*early access*)- ativado pelo sistema telefônico específico de três dígitos (911) que visa a comunicação imediata a um centro que aciona uma equipe móvel médica e para-médica treinada no programa de suporte à vida avançado permitindo o acesso rápido ao paciente em PCR; 2-Manobras de ressuscitação cardio-pulmonar precoces (*early CPR*) que podem ser iniciadas por "observador" no local; 3- Desfibrilação precoce (*early defibrillation*); 4- Acesso rápido ao Hospital (*early access*).

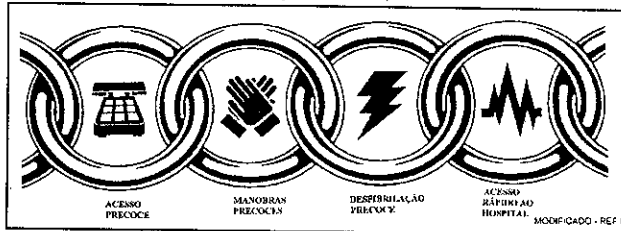


Figura 2 - A cadeia da solidariedade.

Recentemente no Brasil, o Funcor - Sociedade Brasileira de Cardiologia iniciou vários cursos para formação de profissionais em ACLS. Em futuro próximo, cada instituição hospitalar deverá possuir profissionais treinados em ACLS e assim sendo o próprio profissional deverá questionar se o seu hospital encontra-se em condições de atuar rápida e efetivamente em um quadro de PCR (5).

INCIDÊNCIA DOS EVENTOS ARRITMICOS NA PCR FORA DE HOSPITAL

O primeiro aspecto importante é o índice de fibrilação

ou de taquicardia ventricular como ritmo presente quando do atendimento de vítimas de PCR fora do hospital. Quando analisamos os dados obtidos pelo Holter, esta estatística é de aproximadamente 80 a 85 %. Entretanto se considerarmos os estudos realizados em cidades onde um serviço de ambulância com paramédicos e médicos são responsáveis pelo atendimento a PCRHF, observaremos incidências menores de fibrilação e taquicardia ventricular. Outros achados incluem a assistolia ou ainda dissociação eletro-mecânica. No estudo realizado por Weaver e col (1) no momento da PCRHF, 40 % dos indivíduos estavam em FV, 40 % em assistolia e 20 % em dissociação eletro-mecânica. A incidência de TV foi inferior a 1%. Estes achados na realidade expressam tão somente o ritmo no momento da chegada dos paramédicos. A fibrilação ventricular é a arritmia usualmente presente na maioria dos indivíduos em PCR fora do hospital, evoluindo em menos de 9 minutos para a dissociação eletro-mecânica e assistolia. Em recente estudo (6) na cidade de Minnesota, em um período de 57 meses, 84 indivíduos com quadro de PCR apresentaram fibrilação ventricular no atendimento e 74 com assistolia ou atividade elétrica sem pulso.

PERFIL DOS INDIVÍDUOS RESSUCITADOS FORA DO HOSPITAL

Os dados epidemiológicos dos pacientes ressuscitados, mostram que a maioria apresenta algum tipo de cardiopatia. Cobb e col (7) demonstraram que o índice de doença cardiovascular prévia ao evento tem diminuído (20 % no período de 1970-1975 vs 11 % no período de 1982-1987), entretanto a taxa de infarto do miocárdio tem aumentado (37% em 1970-1975 vs 45 % em 1982-1987). A incidência de insuficiência cardíaca congestiva tem se mantido estável ao longo dos períodos acima descritos (21 a 24%). A idade média do paciente ressuscitado tem aumentado significativamente (60 ± 12.3 vs 63.8 ± 12.2 anos). Especulativamente a explicação seria o aumento da sobrevida devido ao melhor tratamento clínico e cirúrgico das doenças cardíacas, em especial a coronariopatia. Em termos de recorrência, entre 154 sobreviventes do quadro de parada cardíaca por FV, os preditores foram a fração de ejeção, história de insuficiência cardíaca congestiva e arritmias complexas. A figura 3 nos mostra a tabela deste estudo. Assim, em termos de estratificação, a população de alto risco incluiria indivíduos portadores de cardiopatia com baixa fração de ejeção, história de taquicardia ventricular com um ECG de alta resolução positivo e variabilidade do intervalo R-R diminuída após infarto do miocárdio. Tais indivíduos já se encontram incluídos na Classe 1 e 2 de indicação de implante de um

desfibrilador automático. Entretanto, vários pacientes em nosso meio não podem contar com esta terapia, encontrando-se em uso de drogas anti-arrítmicas. A figura 4 do trabalho de Cobb e col (7) mostra as drogas anti-arrítmicas utilizadas (antes da PCR) e suas indicações em 200 pacientes admitidos por PCRFH. Quando a intervenção elétrica ocorre a tempo, os sobreviventes tem um bom prognóstico a longo prazo; próximo a 65 % nos primeiros 2 anos, 55 % para os tres anos subsequentes e 50 % para 4 anos (8).

CARACTERÍSTICAS DOS SOBREVIVENTES DE FV ANTES DA PCR - PERÍODO DE 6 ANOS				
	1970-75	1976-81	1982-87	p
N =	324	449	305	<0,001
IDADE	60±12	62±13	64±12	NS
Masculinos	77	79	81	
HISTÓRIA DOS PACIENTES				
ICC	67 (21%)	119 (27%)	73 (24%)	NS
IM	120 (37%)	184 (41%)	136 (45%)	NS
ANGOR	108 (34%)	144 (32%)	107 (36%)	NS
DAC	246 (76%)	330 (75%)	216 (78%)	NS
HAS	93 (29%)	165 (37%)	119 (40%)	< 0,02
DIABETE	38 (12%)	42 (9%)	31 (11%)	NS
S/DCV Pre	63 (20%)	62 (14%)	34 (11%)	<0,01
TABAG.	141 (48%)	156 (37%)	89 (31%)	< 0,0001

Cobb LA et al - Circulation 1992;85:I-98

Figura 3 - Características dos sobreviventes de fibrilação ventricular antes do desenvolvimento de PCR.

DROGAS AA: INDICAÇÕES ANTES DA PCRFH (200 pts admitidos após ressuscitação)	
Tratados com DAA antes da FV	29 (15%)
Com indicação do uso de DAA	
1. Fibrilação ventricular prévia	12 (6%)
2. Extra-sístolia SV	5 (2,5%)
3. Arritmia SV	5 (2,5%)
4. Taquicardia ventricular	2 (1%)
5. Inespecífico	5 (2,5%)

Cobb LA et al - Circulation 1992;85:I-98

Figura 4 - Uso de drogas anti-arrítmicas antes do desenvolvimento da PCR.

ÍNDICES BAIXOS DE SOBREVIDA EM GRANDES CIDADES

O tempo médio entre a fibrilação ventricular e a dissociação eletro-mecânica é de 9 minutos e por isso o índice de sobrevida melhora na razão de 10% para cada minuto economizado. Entretanto o maior limitante na realização da desfibrilação é a dificuldade de chegada ao local da PCR (9). Não só nas grandes cidades nas quais o transito é caótico, bem como em pequenas comunidades americanas o tempo entre a chamada-choque, embora excelente, supera os 4 minutos, chegando a atingir 12 ou mais minutos em ci-

dades como Nova Iorque (10). Por esta razão a taxa de sobreviventes em grandes cidades não excede 1.5 em cada 100 indivíduos atendidos (1.5 % em Nova Iorque vs < 1% em Chicago). No Brasil as estatísticas não são diferentes. Embora não oficiais, são inferiores as dos dois centros norte-americanos acima citados. Entretanto, cidades como São Francisco e Seattle conseguiram aumentar estes índices. Em Seattle, por exemplo, por mais de 20 anos os para-médicos do serviço de bombeiros tem se dedicado ao atendimento e suporte de pacientes com PCRFH. Desde 1975 os índices de alta hospitalar após admissão de indivíduos com PCRFH (7) tem flutuado entre 24 a 33% (média de 28,9%). A longevidade de sobreviventes de PCR por fibrilação ventricular tem aumentado (7) demonstrado pelas curvas de sobrevida de 1 e 5 anos, de 74% e 44% (1970-1975) para 83% e 57% (1982-1987) respectivamente. O serviço medico emergencial *King County* em Seattle (11), opera um sistema que primariamente emprega os bombeiros treinados em técnicas básicas emergenciais (100 hs) e que estão aptos a administrar oxigênio e efetuar manobras de ressuscitação através de compressão cardíaca e respiração (MRCR). Após 1978 mais de 900 tecnicos receberam treinamento adicional em desfibrilação, o que permitiu que este grupo tenha o tempo de desfibrilação mais rápido publicado nos EUA (4 a 6 minutos). Os resultados do estudo deste grupo, compreendendo os sobreviventes de 1978-1986, demonstraram que quando as MRCR são realizadas após 4 minutos, somente 17 % dos pacientes sobrevivem e antes de 4 minutos estes índices aumentam para 32% de indivíduos com alta hospitalar. A figura 5 mostra o quadro referente aos índices de sobreviventes com alta hospitalar cruzando o tempo de MRCR com o tempo de chegada dos paramédicos ao local.

SOBREVIVENTES COM ALTA HOSPITALAR APÓS PCR FORA DO HOSPITAL POR FV 1978 - 1986			
TEMPO INÍCIO MRCR	TEMPO DE CHEGADA DOS PARA-MÉDICO		
	< 8 MIN	> 8 MIN	TOTAL
	< 4 min	> 4min	
< 4 min	240 / 506 (47%)	205 / 678 (30%)	445 / 1184 (38 %)
> 4min	57 / 154 (35%)	105 / 546 (19%)	162 / 710 (23 %)
Total	297 / 670 (44 %)	310 / 1224 (25 %)	607 / 1894 (32 %)

Figura 5 - Relação entre tempo de atendimento e sobrevivência pós PCR.

POLÍTICA PÚBLICA DA DESFIBRILAÇÃO PRECOCE

Recentemente, a Associação Americana do Coração (*American Heart Association-AHA*), o Colégio Americano dos Médicos de Emergência (*American College*

of Emergency Physicians) e o Conselho Europeu para Ressuscitação (*European Resuscitation Council*) têm sugerido uma ampla política de disseminação da desfibrilação precoce. O objetivo é aumentar os índices de sobrevivência dos pacientes vítimas de PCRFH (12-20). A otimização desta estratégia amplia o uso de desfibrilador em ambiente fora do hospital por bombeiros, salva-vidas, instrutores de natação; comissários de bordo de aeronaves comerciais, seguranças de ferrovias, e policiais. Adicionalmente, grande maioria dos episódios de PCRFH ocorre na residência sendo testemunhados por algum membro da família. Por esta razão, na última conferência de "acesso público à desfibrilação" realizada pela força-tarefa em desfibriladores externos automáticos sugeriu que o desfibrilador externo deva ser utilizado por familiares de pacientes considerados de risco para morte cardíaca súbita. Recentes estudos já demonstraram inclusive a utilização dessas unidades em residências, por familiares de cardiopatas (20,21). Pelo grande impacto da política de desfibrilação precoce fora de hospital, vários hospitais tem preconizado a colocação de desfibriladores automáticos externos em áreas não críticas (ambulatórios) e em seus diversos andares. Tal tática visaria diminuir a perda de tempo que ocorre desde a chamada do time de ressuscitação do hospital até a sua chegada ao local. Para se ter uma ideia do grau de preocupação da eficiência na desfibrilação precoce destes centros, em um hospital da Virgínia (EUA), 140 unidades com desfibrilador externo automático e equipe de enfermeiras treinadas foram criadas e implantadas em cada andar do hospital. Tal conduta permitiu um tempo chamada-choque intra-hospitalar menor que 90 segundos. Outro estudo no mesmo hospital, quantificou que o tempo de chegada da equipe de parada em outros prédios do complexo hospitalar distante da Unidade principal era muito longo (8 a 10 min). Por esta razão, em caso de PCR, estas unidades deveriam acionar o serviço de paramédicos da cidade, que apresentava um tempo inferior a 4 minutos de chegada.

TECNOLOGIA ATUAL DO DESFIBRILADOR EXTERNO SEMI-AUTOMÁTICO PERMITE MAIOR EFICIÊNCIA NA DESFIBRILAÇÃO EXTERNA

Desde o final da década de 70 os desfibriladores tem uma sensibilidade de mais de 98 % para reversão de uma TV ou FV. A falha na desfibrilação só ocorria na FV fina a qual é conhecida também por assistolia grosseira. Entretanto, todas as modificações técnicas nos novos desfibriladores externos semi-automáticos tem permitido uma maior eficiência na desfibrilação. Es-

tas alterações incluem a utilização de onda de choque bifásica truncada ao invés da sinusoidal dampada, anteriormente utilizada. Esse formato de pulso permite utilização de menor energia (115-130 J). Por esta razão, com menos voltagem e menor capacitor, reduz-se a bateria e transformador e com isso é possível reduzir o tamanho e o peso do aparelho em 75 %. Com isso, tais desfibriladores tornam-se menores, mais baratos, permitindo o uso de baterias recarregáveis que não necessitam avaliação diária. Tais unidades pesam menos que 3 quilos, são operadas por leigos e incluem mecanismo de viva voz. A instrução é fornecida passo-a-passo seguindo uma sequência de colocação das pás-eletrodos, análise do ritmo cardíaco, carga do capacitor e recomendação do choque. Diversos estudos tem comprovado efetividade dessas novas unidades na ressuscitação. Novos algoritmos são capazes de analisar o ritmo cardíaco em menos de 4,2 segundos e efetuar a terapia elétrica em menos que 1 minuto. A tendência atual de disseminação de desfibrilador elétrico semi-automático em ambientes públicos segue a idéia da desfibrilação precoce, fato esse que já comprovadamente apresenta resultados favoráveis, demonstrando aumento da sobrevivência. Essa política é recomendada pela *American Heart Association*, ao invés de administração de manobras de 1 minuto de ressuscitação antes recomendada. Este fato se deve a demonstração de que uma eficiência em obter-se a ressuscitação diminui em média 10 % por cada minuto perdido, após o colapso cardiorespiratório.

ESTUDO RECENTE JÁ DEMONSTRA AUMENTO DA SOBREVIVÊNCIA COM O USO DOS DESFIBRILADORES EXTERNOS SEMI-AUTOMÁTICOS

Como mencionado anteriormente, a desfibrilação precoce é a manobra mais importante para determinação dos índices de sobreviventes. Já está determinado que o parâmetro de tempo medido desde a chamada telefônica (serviço 911) até o choque representa intervalo crítico e importante para condicionar a melhora nos índices de sobrevivência. Recentemente em estudo multicêntrico, White e col (6) avaliaram os resultados dos sobreviventes de PCRFH quando estes eram assistidos por dois diferentes grupos. O primeiro grupo foi desfibrilado por policiais e o segundo por para-médicos. O estudo demonstrou que durante um período de 57 meses, 84 pacientes com fibrilação ventricular foram atendidos com quadro de PCR fora do hospital e 74 pacientes não apresentavam FV (assistolia ou atividade elétrica sem pulso). Uma parte dos indivíduos que não apresentam FV, encontra-

vam-se em assistolia ou dissociação eletro-mecânica como decorrência evolutiva do ritmo fibrilatório ventricular que ocorreu minutos antes, sem que houvesse intervenção elétrica. Entretanto em Minnesota, o intervalo de tempo de chamada-desfibrilação realizada por policiais treinados superaram o serviço de paramédicos e do suporte avançado de vida (ALS) (5.6 min vs 6.3 min, $p=0.038$). A figura 6 mostra as diferenças de intervalos de tempos dos grupos e a comparação entre sobreviventes e não sobreviventes. Note que houve diferença estatística na defasagem de somente um minuto separando os sobreviventes dos não sobreviventes (5.7 min vs 6.7 min - $p=0.02$). Dos 84 pacientes desfibrilados, 31 (37%) foram inicialmente chocados por policiais e 53 (63%) por paramédicos. Embora não significativo estatisticamente, houve uma tendência favorável a restauração da circulação no grupo chocado pelos policiais. Houve também uma tendência favorável na alta hospitalar (sobreviventes) no grupo tratado por policiais. Além disso, todos os 13 pacientes chocados por policiais não necessitaram de intervenção de suporte de vida (ALS). Apesar da existência nestas cidades de uma população treinada e disponível para tais circunstâncias, a atuação de indivíduos "observadores" realizando manobras de ressuscitação cardio-pulmonar não confirmaram um impacto significativo na sobrevida pós PCR. Os autores concluem que a combinação de um serviço de policiais com desfibriladores associado a um serviço de paramédicos promove um retorno frequente do ritmo cardíaco em pacientes com FV e PCR. A desfibrilação precoce é associada com um aumento dos sobreviventes independente da categoria dos profissionais envolvidos, entretanto os policiais mostraram um tempo menor de chamada-choque.

TEMPO CHAMADA - CHOQUE POLICIA Vs PARAMÉDICOS			
Grupo de pacientes	Polícia	Paramédicos	p
Todos	5.6 (3.5-8.2)	6.3 (2.0-12.1)	0.038
CSR	5.0 (3.5-7.8)	6.0 (2.0-7.9)	0.140
"ALS"	6.1 (3.5-8.2)*	6.4 (2.8-12.1)+	0.317
Sobreviventes	5.3 (3.5-7.8)	6.0 (2.0-8.2)	0.156
Não sobreviventes	6.0 (3.5-8.2)**	6.7 (2.8-12.1)	0.302

* $p = 0.024$ entre Polícia CSR e ALS grupos
+ $p = 0.213$ entre Paramédicos CSR e ALS grupos
** $p = 0.123$ entre Polícia sobreviventes e não sobreviventes
& $p = 0.146$ entre Paramédicos sobreviventes e não sobreviventes

Annals of Emergency Medicine 1996; 28 (5):480 - 485.

Figura 6 - Relação entre tempo de chamada e choque nos atendimentos por policiais e para-médicos.

CONCLUSÃO

A desfibrilação precoce parece ser um dos preditores mais importantes no aumento da sobrevida de pacientes com parada cardio-respiratória fora do hospital. No futuro desfibriladores externos semi-au-

tomáticos estarão disponíveis para a população, em ambientes públicos como teatros, cinemas, estádios esportivos, portaria de prédios residenciais e comerciais a exemplo do que hoje é visto com os extintores de incêndio, obrigatórios por lei.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Weaver WD, Hill D, Fahrenbruch CE, Copass MK, Martin JS, Cobb LA, Hallstrom AP. Use of automatic external defibrillator in the management of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1988;319:661-666.
- 2- Fletcher GF, Cantwell JD. Ventricular fibrillation in a medically supervised cardiac exercise program: Clinical, angiographic, and surgical correlations. *JAMA* 1977;238:2627-2629.
- 3- Mead WF, Pyfer HR, Trombold JC et al. Successful resuscitation of two near simultaneous cases of cardiac arrest with a review of fifteen cases occurring during supervised exercise. *Circulation* 1976;53:187-189.
- 4- Hossack KF, Hartwig R. Cardiac arrest associated with supervised cardiac rehabilitation. *Journal of Cardiac Rehabilitation* 1982;2:402-408.
- 5- Coummins RO. *Textbook of advanced cardiac life support*. 1st edition. American Heart Association, 1991-1994.
- 6- White RD, Asplin BR, Bugliosi TF, Hankins DG. High discharge survival rate after out-of-hospital ventricular fibrillation with rapid defibrillation by police and paramedics. *Ann Emerg Med* 1996;28:5:480-485.
- 7- Cobb LA, Weaver WD, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Copass MK. Community-based interventions for sudden death. Impact, limitation, and changes. *Circulation* 1992;85(suppl):1-98-1-102.
- 8- Eisemberg MS, Hallstrom AP, Bergner L. Long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1982;306:1340-1343.
- 9- Braum O. Linking the public into emergency public health care system: A university-community partnership. *U/C Heath Net Wellness lecture series*, 1993.
- 10- Lombardi G, Gallagher EJ, Gennis P. Outcome of out-of-hospital arrest in New York City. *The*

- pre-hospital arrest survival evaluation (phase) study. *JAMA* 1994;271:678-683.
- 11-Hearne TR, Cummins RO. Improved survival from cardiac arrest in the community. *PACE*:1988;11:1968-1973.
 - 12- American Heart Association. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care . Recommendation of the 1992 national conference. *JAMA* 1992;268(16):2171-2302..
 - 13- Weisfeldt ML, Kerber RE, McGoldrick RP, Moss AJ, Nichol G, Ornato JP, Palmer DG, Riegel B, Smith Jr S for the automatic external defibrillation task force. American Heart Association Report on the public Access Defibrillation Conference December 8-10, 1994. *Circulation* 1995;92:2740-2747.
 - 14 -White RD, Asplin BR, Bugliosi TF, Hankins DG. High discharge survival rate after out-of-hospital ventricular fibrillation with rapid defibrillation by police and paramedics. *Ann Emerg Med* 1996;28:5:480-485.
 - 15 - Kerber RE. Statement on early defibrillation from the emergency cardiac care committee. American Heart Association. *Circulation* 1991;84:2233.
 - 16 - Eisemberg M. The shocking state of defibrillation. *Acad Emerg Med* 1995;2:761-762.
 - 17- McDowell R, Krohmer J, Spaite DW, Benson N, Pons P. Guidelines for implementation of early defibrillation/automated external defibrillator programs. *Ann Emerg Med* 1993;22:740-741.
 - 18- Bossaert L, Koster R. Defibrillation: methods and strategies: a statement for the advanced life support working party of the european resuscitation council. *Resuscitation Council. Resuscitation* 1992;24:211-225.
 - 19- Weisfeldt ML, Kerber RE, McGoldrick RP, Moss AJ, Grahan N, Ornato JP, Palmer DG, Rigel BJ, Smith SC. Public access defibrillation: a statement for health care professionals from the American Heart Association task force on automatic external defibrillation. *Circulation* 1995;92:2763.
 - 20- Chadda KD, Kammerer R. Early experiences with the portable automatic external defibrillator in the home and public places. *Am J Cardiol* 1987;60:732-733.
 - 21-Eisemberg MS, Moore J, Cummins RO, Andresen E, Litwin PE, Hallstrom AP, Hearne T. Use of the automatic external defibrillator in homes of survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;63:443-446.

Dissecção Aórtica - Diagnóstico e Tratamento

Henrique Murad

Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital São Vicente de Paulo - RJ

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Henrique Murad

Rua Oto de Alencar, 15/302 - Maracanã

20271-220 - Rio de Janeiro

Recebido: 10.12.96

Aceito: 03.01.97

RESUMO

O autor revê sua conduta diante de pacientes com dissecção aorta, do diagnóstico ao tratamento. Uma ênfase especial é dada à indicação e ao tratamento cirúrgico. Faz uma breve revisão do histórico, da classificação, da patogênese e do quadro clínico.

PALAVRAS-CHAVE

Dissecção aórtica, tratamento clínico e cirúrgico

SUMMARY

The author presents his attitude before a patient with aortic dissection from diagnosis to treatment. A special focus is done to indication for surgery and the surgical treatment. A brief revision of history, classification, pathogenesis and clinical presentation is made.

KEY WORDS

aortic dissection; medical and surgical treatment.

As dissecções aórticas se caracterizam pela separação abrupta das camadas da média aórtica por uma coluna de sangue. A partir do local de rotura da íntima, a dissecção pode ter progressão proximal ou distal. No seu trajeto de dissecção, ramos arteriais importantes (coronária, carótida, renal, mesentérica, ilíaca) podem ser comprimidos ou ocluídos. As comissuras das válvulas aórticas podem perder sustentação devido ao processo de dissecção, com o aparecimento de insuficiência aórtica severa. A parede externa no processo de dissecção pode se romper, dando origem a hemopericárdio, hemotórax e morte. Pode, ou não, haver dilatação aórtica com formação de aneurisma.

A denominação adequada para esta entidade é "Dissecção Aórtica". Pode ser aguda ou crônica. É considerada crônica quando o quadro clínico tem duração superior a duas semanas. Os termos aneurisma dissecante e hematoma dissecante devem ser abandonados, por não refletirem adequadamente a patologia envolvida.

HISTÓRICO

Nicholls, ao relatar a autópsia do rei Jorge II da Inglaterra, em 1761, descreve uma dissecção aórtica. Laennec foi o responsável, em 1826, pelo termo aneurisma dissecante. Erdheim, em 1930, descreveu as alterações histológicas denominadas necrose da média. Em 1935, Gurin tentou sem sucesso o primeiro tratamento com fenestração abdominal. Em 1955, De Bakey e Cooley publicaram os primeiros resultados cirúrgicos. Em 1965, Wheat e Palmer introduziram o tratamento antiimpulso.

ETIOLOGIA

Hipertensão Arterial é o agente causal mais importante (75% das vezes). A doença de Marfan é o agente etiológico em aproximadamente 10% dos casos. Coarctação de aorta, válvula aórtica bicúspide e estenose aórtica congênita também podem ser responsáveis por dissecção aórtica. Dissecção perioperatória é uma catástrofe que ocorre raramente.

CLASSIFICAÇÃO

Em 1965, De Bakey descreveu sua classificação, conforme o local envolvido pela dissecção, identificando três tipos: Tipo I - quando a dissecção se origina na aorta ascendente e se estende por toda a aorta; Tipo II - quando a dissecção fica limitada à aorta envolvendo a aorta descendente.

O grupo de Stanford classificou a dissecção aórtica em Tipo A, quando a aorta ascendente estava envolvida e Tipo B, sem envolvimento da aorta ascendente. Esta é uma classificação prática. Os pacientes do

Tipo A são em geral operados por esternotomia mediana e comumente têm comprometimento da válvula aórtica. Aqueles do tipo B são operados por toracotomia esquerda.

Dubost valoriza o local da ruptura de íntima em sua classificação: Tipo A, rotura na aorta ascendente, Tipo B, rotura no arco aórtico e Tipo C, rotura na aorta descendente.

Os trabalhos de Miller têm demonstrado uma relação entre a ressecção do local da ruptura de íntima e o resultado cirúrgico (sobrevida, ausência de reoperação). A mortalidade cirúrgica dos pacientes com ruptura de íntima ao nível do arco aórtico é maior que na aorta ascendente ou descendente.

A classificação em Tipos A e B de Stanford já está estabelecida. Um tipo adicional - C - para o arco aórtico, torna esta classificação completa do ponto de vista do cirurgião.

PATOGÊNESE

- 1) Frequência - Tipo A - 70%, com mortalidade de 90%. Tipo B - 30%, com mortalidade de 40%
- 2) Local de ruptura da íntima - Aorta ascendente 60%. Distal à artéria subclávia esquerda: 15%. Arco aórtico: 10%. Outros: 3%. Não detectável: 2%.
- 3) Reentrada - ocorre em 50% das vezes e não impede ruptura aórtica.
- 4) Trombose do falso lúmen - quando ocorre, traz melhor prognóstico quanto à ruptura aórtica.
- 5) História natural - a relação temporal entre mortalidade e óbito é de 21% em 24h, 37% em 48h, 49% em 4 dias, 74% em 2 semanas.

Tabela 1 - Dissecção aórtica. Sensibilidade diagnóstica 110 pacientes

	ETT	ETE	TC	RNM
Tipo A	78,3%	95,2%	94,1%	100%
Tipo B	40,0%	100%	100%	00%
Local de Ruptura da íntima	26,2%	72,7%	-	88%
Insuficiência aórtica	96,9%	100%	-	82,2%
Formação de trombo	11,8%	68,4%	92%	98%
Derrame pericárdico	75%	100%	100%	100%

ETT = Ecocardiograma transtorácico, ETE = Ecocardiograma transesofágico; TC = Tomografia computadorizada, RNM = Ressonância magnética

Modificado de Nienaber, N Engl J Med. 328: 1, 1993.

QUADRO CLÍNICO

É dominado pela dor intensa. Ela é retroesternal nas dissecções tipo A e no dorso nas dissecções tipo B. Síncope, dispnéia, hemoptise, hemiplegia podem ocorrer. Os pacientes podem se apresentar com hipertensão arterial e eventualmente hipotensão arterial. Hipotensão arterial pode significar tamponamento cardíaco ou ruptura pleural.

Os pulsos devem ser todos palpados à procura de diferenças. Sopros de insuficiência aórtica é comum nas dissecções tipo A.

DIAGNÓSTICO

Este se baseia nos seguintes exames principais:

- 1) Raio X de tórax - à procura de alargamento do mediastino ou obliteração do botão aórtico.
- 2) Eletrocardiograma - alterações compatíveis com IAM ocorrem em 15% dos pacientes com dissecção aguda da aorta.
- 3) Ecocardiograma transtorácico - deve ser feito em todos os pacientes com suspeita de dissecção aórtica. Permite o diagnóstico das dissecções tipo A e também permite avaliar insuficiência aórtica e derrame pericárdico.
- 4) Ecocardiograma transesofágico - excelente exame para identificação da dissecção e do local de ruptura da íntima. Pode ser feito à beira do leito. Importante nos doentes instáveis em que decisões rápidas precisam ser tomadas.
- 5) Ressonância nuclear magnética - mais precisa que o ETE. Mas precisa de um paciente imóvel por determinado período de tempo. Não é prático em doentes instáveis.
- 6) Tomografia computadorizada - perde em eficiência para o ETE e a RNM. Exige contraste em volumes proporcionais ao da angiografia.
- 7) Aortografia - é o método de diagnóstico que serve como comparação. Tem como desvantagens a perda de tempo e o uso de contraste. Pode fornecer muitas informações.
- 8) Cinecoronariografia - somente em pacientes estáveis ou com dissecção crônica. O tempo é o fator importante na luta pela sobrevivência destes pacientes.
- 9) A tomografia computadorizada helicoidal tem-se mostrado um exame extremamente útil nos casos de dissecção da aorta.

A tabela I faz uma análise crítica dos métodos de diagnóstico em dissecção aórtica.

Diante de um paciente com dissecção aórtica, usamos os métodos diagnósticos para obter as seguintes informações:

- 1 - Presença de dissecção;
- 2 - Tipo de dissecção: A e B de Stanford. Arco aórtico;

- 3 - Insuficiência aórtica;
- 4 - Local de ruptura da íntima;
- 5 - Doença coronariana;
- 6 - Comprometimento de ramos aórticos;
- 7 - Derrame pleural, pericárdico, atelectasia, etc.

TRATAMENTO CLÍNICO

Tratamento clínico - Terapêutica anti-impulso: 1 - Propranolol - 2 a 5mg EV 4/4h; - Nitroprussiato de sódio 0,5µg/kg/min. Deve-se ter como meta o controle da pressão arterial e da dor, com a parada do processo de dissecção.

Estes pacientes devem ser referidos e tratados em Unidades de Cirurgia Cardíaca.

INDICAÇÃO CIRÚRGICA

Dissecção aguda

Tipo A - todos os pacientes. A mortalidade dos pacientes cirúrgicos é de aproximadamente 30% e dos pacientes tratados clinicamente é de 90%.

Tipo B - somente aqueles com complicações: aneurisma, hemotórax, dor mantida, oclusão de ramo arterial. No paciente não complicado, a mortalidade dos pacientes tratados clinicamente e cirurgicamente se equivale (em torno de 35%).

Dissecção crônica

Tipos A e B - presença de complicações: aneurisma, insuficiência aórtica, oclusão de ramo arterial. Quando há aneurisma da aorta ascendente, indica-se a cirurgia com diâmetros superiores a 5,0cm (5,5cm em pacientes com síndrome de Marfan). Na aorta descendente, utiliza-se como critério para indicação cirúrgica diâmetro de 6,0cm (6,5cm em casos de Síndrome de Marfan). A presença de síndrome de Marfan constitui-se em uma indicação cirúrgica neste grupo. Nas dissecções agudas os melhores resultados são obtidos com cirurgia precoce, antes que a falência de órgãos importantes possa ocorrer.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Os objetivos do tratamento cirúrgico são parar a progressão proximal e distal da dissecção, remover o local da ruptura da íntima e ressecar a aorta no local mais provável de ruptura. Ruptura aórtica é a causa mais comum de mortalidade em dissecção aórtica. Trabalhos recentes têm demonstrado ser importante ressecar o local da ruptura da íntima.

PRINCÍPIOS GERAIS

- 1 - Enxertos - Os enxertos arteriais preferidos são aqueles mais impermeáveis;

- a) enxertos impregnados com colágeno tipo Hemashield - têm a desvantagem de serem muito caros;
 - b) enxerto Woven very soft pré-coagulados com albumina ou plasma em autoclave a 120^o F por 5 minutos.
Devemos tomar cuidado para não deixar líquido dentro do enxerto durante o processo de ida ao autoclave, pois pequenos fragmentos de plasma ou albumina podem permanecer dentro do enxerto e ser fonte de embolia;
 - c) enxertos de pericárdio bovino, revestidos ou não por dacron (Labcor, Braille, Bio-médica). São excelentes, mas não são aplicáveis no arco aórtico, onde o enxerto precisa fazer curvas.
- 2 - Cola Biológica - é um excelente método de auxílio cirúrgico. Usamos a cola Colagel Cirumédica de gelatina, resorcina e formol. A utilidade maior da cola é a possibilidade de tornar o tecido mais firme. O mesmo resultado pode ser obtido com bolas de algodão embebidas em glutaraldeído. Mantemos a cola em banho-maria a 37^oC até seu uso. O local operatório deve estar seco e os orifícios das artérias coronárias protegidos.
 - 3 - Tiras de filtro ou de pericárdio bovino para reforçar o lado de fora e raramente o lado de dentro dos cotos aórticos.
 - 4 - Ressecção da aorta no local a ser enxertado. Desse modo ficamos com os cotos onde se pode suturar mais facilmente. Não se deve usar a técnica de endoaneurismorráfia em dissecação aórtica.
 - 5 - Uso de transamin (ácido tramexâmico). 2g EV na indução da anestesia e 2g EV durante a circulação extracorpórea. Para contrabalançar a fibrinólise que sempre existe nestes pacientes.
 - 6 - Autotransfusão com unidade processadora de hemácias tipo "cell saver". São de grande valia no reaproveitamento de sangue, após o uso de protamina, antes que haja um coágulo efetivo.

DISSECÇÃO TIPO A

É ressecada a aorta ascendente. Os cotos proximais e distais são preparados por aproximação entre íntima e adventícia. É feita interposição de enxerto. Praticamente em todos os casos de dissecação aórtica aguda e na maioria das dissecações crônicas é possível suspender a válvula aórtica. A suspensão é realizada por pontos em "U" reforçados por teflon na parte mais alta da comissura aórtica de dentro para fora. Raramente é necessário trocar a válvula aórtica. A opção entre válvula biológica ou mecânica variará de caso para caso, considerando a existência de hipertensão arterial e a possibilidade de reoperação. Ocasionalmente usamos tubos valvados. Os cotos são preparados com Teflon e cola e sutura com prolene 4-0. Para a preparação do coto distal usamos parada circulatória total, para evitar

traumatismo de íntima. A parada circulatória total permite ainda a visualização do arco aórtico à procura de ruptura de íntima.

Na colocação do enxerto fazemos a anastomose distal primeiro e depois a proximal com uso de prolene 3-0. Uma vez feita a anastomose distal, a circulação extracorpórea é reiniciada pelo enxerto. Trocar o retorno arterial da artéria femoral para o enxerto na aorta ascendente é muito importante para evitar tensão na anastomose ou perfusão pelo falso lúmen.

Na instalação da circulação extracorpórea, usamos perfusão pela artéria femoral no início. A preferência é pela femoral direita que menos vezes é dissecada. O uso de ecocardiograma transesofágico é útil para determinar se a perfusão está se processando na luz falsa ou verdadeira.

DISSECÇÃO TIPO B

Operamos estes pacientes com toracotomia esquerda e uso de tubo de Carlens para permitir colapso pulmonar.

Obtivemos melhores resultados com circulação extracorpórea átrio esquerdo-femoral com uso de Bio-pump Biomedicus. Usamos heparina na dose de 2mg/kg e canulamos o átrio esquerdo com uma cânula relativamente fina, 20F. A aorta é pinçada lentamente e o controle da pressão arterial proximal é obtido com exsangüinação para um reservatório de cardiectomia. A pressão sistólica proximal é mantida em torno de 120mm de Hg às custas de retirada ou infusão de sangue no circuito de circulação extracorpórea. Não usamos nitroprussiato de sódio. Os trabalhos de Cooley têm demonstrado a superioridade da exsangüinação na proteção medular em cirurgia da aorta ascendente. As artérias intercostais entre T8 e L2 são reimplantadas, particularmente as grandes e pouco sangrantes. Também aqui preparamos os cotos proximal e distal e interponemos enxerto.

Há outras opções que eventualmente são utilizadas:

- a) tromba de elefante - os trabalhos do grupo da Escola Paulista de Medicina têm demonstrado excelentes resultados com esta técnica;
- b) circulação extracorpórea fêmoro-femoral - tem a desvantagem de necessitar heparinização completa e oxigenador;
- c) tubo de Gott - é perigoso colocar este tubo na aorta ascendente em paciente com dissecação aórtica;
- d) parada circulatória total - usada eventualmente em casos de grandes aneurismas ou sangramento pleural ativo;
- e) uso de enxertos moldados com anéis.

Arco Aórtico

Usamos perfusão retrógrada pela veia jugular durante a parada circulatória total a 20^oC. Na maioria das vezes a ressecção do arco permite uma linha de su-

tura longa sem necessidade de reimplante dos vasos da base.

MANUSEIO PÓS OPERATÓRIO

A terapêutica antiimpulso é mantida indefinidamente.

RESULTADOS

Mortalidade no tipo A - 20%, no tipo B - 25%, em arco aórtico - 50%. Estes resultados podem melhorar muito. O grupo de Stanford refere mortalidade de 7% para o tipo A e 13% para o tipo B. A mortalidade cirúrgica na dissecação crônica é maior que na dissecação aguda.

ACOMPANHAMENTO TARDIO

A possibilidade de reoperação nestes pacientes é de aproximadamente 15% em 5 anos e 25% em 10 anos. Há um número significativo de aparecimento de novos aneurismas nestes pacientes (entre 20% e 30%), particularmente na aorta distal ao enxerto, quando a falsa luz ficou pérvia.

Aconselhamos que estes pacientes sejam acompanhados com:

- 1 - Raio X de tórax a cada 3 meses;
- 2 - Ecocardiograma transtorácico a cada 6 meses;
- 3 - Ultra-som abdominal anual - à procura de aneurisma de aorta abdominal;
- 4 - Ecocardiograma transesofágico ou ressonância magnética anual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Bachet J, Teodori G, Goudot B et al - Replacement of the transverse aortic arch during emergency operations for type A acute aortic dissections. Report of 26 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 96: 878, 1988;
- 2 - Borst HG, Laas J, Haverich F et al - Surgical decision making in acute aortic dissection type A *J Thorac Cardiovasc Surg*, 35: 134, 1987;
- 3 - Cabrol C, Gandjabakh H, Pavie A - Surgical treatment of ascending aortic pathology. *J Cardiac Surg*, 1988, 3: 167;
- 4 - Cigarroa JE, Isselbacher EM, De Sanctis R et al - Diagnostic imaging in the evaluation of suspected aortic dissection. *N Engl J Med*, 1: 328, 1993;
- 5 - Cohn L - Aortic Dissection of the descending thoracic aorta. *Chest Surg Clin N Am*, 2: 329, 1992;
- 6 - Cooley DA - Surgical treatment of aortic aneurysms. W.B. Saunders Company Philadelphia, 1986;
- 7 - Crawford ES, Crawford JL - *Dissecting aortic aneurysms and dissections*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984;
- 8 - Crawford ES, Kirklin JW, Naftel DC - Surgery for acute ascending aortic dissection: should the arch be included? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 103: 46, 1992;
- 9 - Doroghazi RM, Slater EE - *Aortic Dissection*. McGraw Hill Book Company, New York, 1983;
- 10 - Ergin MA, Lansman SL, Griepp R - *Dissection of the aorta in Glenn S Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 5th ed. Prentice Hall International London, p. 1995, 1991;
- 11 - Fabiani JN, Jebara VA, Deloche A et al - Use of glue without graft replacement for Type A dissections: A new surgical technique. *Ann Thorac Surg*, 50: 143, 1990;
- 12 - Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr - Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine Baltimore*, 37: 217, 1958;
- 13 - Kouchoukos NT, Wareing TH - Management of complications of aortic surgery, in complications in Cardio Thoracic Surgery. Mosby St Louis, 1991;
- 14 - Kirklin JW, Barratt-Boyes BC - *Cardiac Surgery 2nd ed*. Churchill Livingstone, New York, 1993;
- 15 - Masuda Y, Yamada Z, Morooka N - Prognosis of patients with medically treated aortic dissections. *Circulation* 84 1991, (suppl III): III - 7;
- 16 - Miller DC - Acute dissections of the descending thoracic aorta. *Chest Surg Clin N Am*, 2: 347, 1992;
- 17 - Miller DC - The continuing dilemma concerning medical versus surgical management of patients with acute Type B dissections. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 5: 33, 1993;
- 18 - Miller DC, Mitchell RS, Oyer PE et al - Independent determinants of operative mortality for patients with aortic dissections. *Circulation*, 70 (suppl I): 53, 1984;
- 19 - Nienaber CA, Kodolitsch Y, Nicolas V - The diagnosis of thoracic aortic dissections by non-invasive imaging procedures. *N Engl J Med*, 1: 328, 1993;
- 20 - Borst HG, Heinemann MK and Stone CD.: *Surgical Treatment of aortic dissection*, Churchill Livingstone, New York, 1996.

Bases Bioquímicas para Aplicação Clínica dos Antitrombóticos em Cardiologia

Biochemical Basis for Clinical Application of Antithrombotics in Cardiology

Antonio Alves de Couto, Débora dos Santos Coutinho, João Alexandre Rezende Assad, Kelly Cristina Passos de Couto e Stans Murad Netto

Endereço para correspondência:
Prof. Dr. Antonio Alves de Couto
Rua Visconde de Pirajá, 608/302 - Ipanema
22410-002 - Rio de Janeiro

PALAVRAS-CHAVE

bases bioquímicas, antitrombóticos

KEY WORDS

biochemical basis, antithrombotics

Nos últimos anos a utilização dos antitrombóticos vem adquirindo uma grande complexidade, que envolve cardiologistas, hematologistas, cirurgões vasculares e torácicos, epidemiologistas e neurologistas. Tal fato se deve à utilização dos antitrombóticos na doença coronária, lesões orovalvulares, prótese cardíaca, cirurgias, fibrilação atrial, trombose venosa, embolia pulmonar e periférica e doença vascular cerebral.

É importante o reconhecimento da existência de forças compensatórias na hemostasia vascular. Assim, as substâncias vasoconstrictoras também são capazes de promover o crescimento celular e a pró-coagulação. Por outro lado, as substâncias vasodilatadoras impedem o crescimento celular e possuem efeito

anticoagulante. Dentre as substâncias que promovem relaxamento vascular no endotélio intacto, inclui-se o fator relaxante derivado do endotélio (óxido nítrico) e PGI 2 (prostaciclina). A acetilcolina, a bradicinina e o "shear stress" também regulam o tônus vascular no endotélio intacto. Entretanto, a acetilcolina, em vigência de hipercolesterolemia ou de lesão no endotélio, promove vasoconstrição. Dentre as principais substâncias vasoconstrictoras destacam-se: tromboxane A2, serotonina plaquetária, bem como ADP, ATP e trombina.

BASES BIOQUÍMICAS

No organismo humano normal existe um sistema trombogênico e um trombolítico que atuam equilibradamente. Na evolução da aterosclerose coronária, associada a fatores de risco, parece que um componente inflamatório age sobre a placa de ateroma e promove sua desestabilização, caracterizada por ruptura e formação de coágulo, que é reversível na angina instável, em 47% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio e em aproximadamente 80% dos pacientes em uso

de trombolíticos. Dentre os principais fatores trombogênicos destacam-se a tromboplastina, os fatores V, X e de Von Willebrand, o cálcio e inibidores do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA). Os principais fatores antitrombogênicos são a PGI 2, t-PA, antitrombina III, proteína C ativada etc. O mecanismo de ação dos fatores trombogênicos consiste em estimular a trombina, enquanto os antitrombogênicos a inibem.

As plaquetas também desempenham papel muito importante na gênese dos fenômenos trombóticos. Em seu interior existem grânulos densos, grânulos alfa, lisossomas e peroxissomas. No interior dos grânulos densos encontra-se ADP, serotonina, cálcio e fosfato. Dentre as substâncias contidas nos grânulos alfa, pode-se citar o fator IV plaquetário, a beta tromboglobulina, o fator de crescimento e outros presentes no plasma, como fibrinogênio, fator de Von-Willebrand e fibronectina. A estrutura plaquetária é de fundamental importância na farmacologia antitrombótica. Sua membrana contém glicoproteínas do tipo Ib, IIb e IIIa. A glicoproteína Ib promove adesão plaquetária, envolvendo geralmente o fator de Von-Willebrand, enquanto os tipos Ib e IIIa promovem agregação plaquetária ligando-se ao fibrinogênio.

As prostaglandinas assumem importância na aterogênese e na terapêutica antitrombótica. A partir da membrana celular, o fosfatidil inositol sofre ação da fosfolipase C, levando à formação do ácido aracdônico que também pode ser produzido a partir da ação da fosfolipase A2 sobre a fosfatidil colina. Este ácido dá origem à PGG2, sobre a qual atua a prostaciclina sintetase, produzindo prostaciclina (PGI 2), uma substância vasodilatadora e anti-agregante sintetizada pelas células endoteliais. Por outro lado, no interior das plaquetas, a PGH2 sofre ação da tromboxane-sintetase, originando tromboxane A2 que se caracteriza pelas propriedades vasoconstrictoras e pró-coagulantes.

O conhecimento acerca dos mecanismos de funcionamento dos sistemas intrínseco, extrínseco e comum da coagulação sangüínea é necessário para a utilização adequada da terapêutica antitrombótica. A via intrínseca é avaliada, na prática, pelo PTT e nela inclui-se a ativação por contato dos fatores XI e XII. A partir do fator XI ocorre a ativação dos fatores IX (plaquetário) e VIII, bem como o cálcio. O término desta via caracteriza-se pela ativação do fator X que marca o início da via comum, da qual participam os fatores Xa, V e o cálcio. O produto final da via comum consiste na transformação de protrombina em trombina, que por sua vez irá mediar a passagem de fibrinogênio a fibrina (coágulo vermelho) e irá promover a ativação do fator XIII que atuará sobre a fibrina. A via extrínseca é desencadeada através da lesão tecidual que, por sua vez, ativa a tromboplastina e o fator VII

e é avaliada laboratorialmente através do INR (taxa internacional normalizada).

Na agregação plaquetária são consumidos fibronectina, fator de Von-Willebrand e fibrinogênio com o objetivo de propiciar e fortalecer ligações. Todas estas reações envolvendo os fatores da coagulação são denominadas cascata de Davie. Deve-se realçar que a adesão e a agregação plaquetárias são concomitantes à transformação de pró-enzimas em enzimas, abrangendo duas vias que convergem para o fator X, a partir do qual passa a existir uma via comum. Destaca-se ainda que a via intrínseca começa com a ativação de uma superfície negativa, cininogênio, caliceína e fator XII, sendo sua avaliação laboratorial feita através do tempo de tromboplastina parcial. Por outro lado, a via extrínseca inicia-se com os fatores tecidual, VII (plasmático) e o cálcio. Sua análise é feita através do tempo de protrombina (TAP) e do INR.

A proteína C possui a propriedade de destruir os fatores VIII e V, logo ela limita ou até mesmo impede a formação do trombo, já que tais fatores são indispensáveis à coagulação. A proteína C é ativada pela fibrina em associação com seu cofator - a trombomodulina. Sua deficiência é uma das causas de trombose, podendo incidir em até 17% de algumas populações. Possui ainda a capacidade de liberar o ativador tecidual, que por sua vez estimula transformação de plasminogênio em plasmina.

O complexo de células endoteliais, trombomodulina, trombina e proteína C ativa o cofator da proteína C, que ainda agirá no fator Va ou no fator VIII, ambos ligados à plaqueta. O cofator da proteína C tem resistência dez vezes mais comum do que a deficiência de antitrombina III e age em conjunto com a proteína S.

Na investigação de fenômenos trombóticos, em nível coronariano ou sistêmico, faz-se mister a dosagem de anticorpo anti-cardiolipina e homocisteína, bem como a avaliação da resistência à proteína C ativa, pois estas condições podem levar à trombose arterial e venosa. A deficiência da proteína S está presente, em média, em 17% da população e pode ou não melhorar com a utilização do warfarin.

O equilíbrio dos sistemas trombogênico e trombolítico é absolutamente essencial para o conhecimento da terapêutica antitrombótica.

SISTEMA TROMBOGÊNICO

Quando ocorre injúria endotelial, desencadeia-se o fenômeno de adesão plaquetária que envolve a aderência do fator VIII ao subendotélio, a ligação da glicoproteína Ib da superfície plaquetária e o aumento do número de plaquetas e hemácias na periferia.

Após a adesão, ocorrerá a agregação plaquetária, envolvendo o colágeno exposto, a trombina, o ADP e o fator de ativação plaquetária. Ocorre exposição de pontes de fibrinogênio a partir da liberação de ADP proveniente do aumento da concentração do cálcio citoplasmático, que é estimulado pelo tromboxane A2, num processo iniciado pela ativação das fosfolipases da membrana. Desta maneira, a coagulação (trombogênese) é posterior à agregação plaquetária e resulta da formação de fibrina conseqüente à trombina, num processo que se inicia com ativação do fator XII e com a absorção do colágeno e do cininogênio.

SISTEMA TROMBOLÍTICO

Está relacionado à limitação do trombo, ou seja, à fibrinólise com degradação da fibrina e do fibrinogênio pela plasmina estimulada a partir da liberação do ADP. A conversão do plasminogênio em plasmina é feita pelo t-PA (ativador do plasminogênio tecidual), cuja liberação é ativada pela proteína C e pela própria fibrina. A trombólise é estimulada pela diminuição e inativação da trombina e da antitrombina III, formando o complexo trombina-antitrombina. Assim, a trombina promove a produção de prostaciclina pelo tecido vascular e ativa a adenilciclase. Como conseqüência, haverá aumento de AMPc, de cálcio livre na plaqueta e de adenosinamonomofosfato. Os três juntos diminuem a agregação plaquetária com conseqüente trombólise.

Na aterosclerose coronária o trombo mole é o causador da oclusão arterial. Se os sistemas trombolítico e trombogênico estiverem em desequilíbrio, poderá culminar no infarto agudo do miocárdio. Por outro lado, na angina instável os sistemas são competentes e, por isso, o coágulo se desfaz. Curiosamente, embora o ADP e a trombina desencadeiem e acentuem a agregação e a coagulação, também promovem a progressão do trombo. Atualmente, tem-se reconhecido a existência de novas substâncias envolvidas na adesão, como a molécula 1 de adesão intracelular (ICAM 1) e a proteína 1 quimiotática monocitária (MCP 1). A cocaína pode levar à trombose coronária ou venosa agindo no ADP e promovendo agregação plaquetária.

Apesar da grande complexidade destes mecanismos, eles são fundamentais para a compreensão dos fenômenos trombóticos. Por exemplo, a trombina e o colágeno agem em receptores da membrana, ativam a fosfolipase C, produzindo PIP2 e IP3 que mobilizam cálcio e ativam plaquetas. A trombina e o colágeno atuam também sobre o diacil glicerol, que ativa a proteína quinase C, cuja ação é a de promover hiperfunção plaquetária. O número de plaquetas, a dosagem de fator IV e de tromboglobulina permitem avaliar a função plaquetária. Os trombos arteriais envolvem geralmente o fluxo sanguíneo rápido e é predominante-

mente rico em plaquetas (trombo branco). Por outro lado, o trombo venoso, que ocorre com o fluxo lento, é em sua maior parte constituído por fibrina e hemácias (trombo vermelho).

ANTITROMBÓTICOS - MECANISMOS DE AÇÃO

Sob a terminologia antitrombótica incluem-se drogas antiplaquetárias, anticoagulantes orais, heparina e os trombolíticos. Em relação aos antiplaquetários, podemos citar os inibidores de agonistas específicos e os inibidores de vias específicas. Dentre os primeiros, destacam-se os inibidores da trombina (antitrombina III, hirudina e hirulog); os inibidores do ADP (furosemda); os inibidores do PAF (ginkgo biloba, diltiazem e PGI2); os inibidores do tromboxane A2 (ácido acetil salicílico, dipiridamol, ácido ômega-3, ticlopidina, ridogrel e clopidogrel); os inibidores da adrenalina (verapamil, nifedipina); os inibidores da serotonina (ketanserina); e os inibidores da vasopressina (L-arginina).

Resumidamente, os antitrombóticos do tipo antiplaquetários podem agir no ácido aracdônico, como o ácido acetil salicílico e o triflusal; no AMP, como a PGI2 e a pentoxifilina; nos receptores IIb e IIIa, como a ticlopidina, bloqueadores da trombina, clopidogrel e integrelina.

A aspirina tem utilização comprovada em várias desordens trombóticas e em doses baixas, porém variáveis, em múltiplos estudos.

Tabela 1

Desordens de natureza trombótica que se mostraram efetivas ao uso da aspirina e em dose mínima efetiva

Desordem	Dose mínima efetiva (mg)	Nível
Angina estável	75	I
Angina instável	75	I
Infarto agudo do miocárdio	160	I
Bypass aortocoronário por oclusão aguda	100-325*	I
AIT e AVC incompleto	75	I
AVC intra e pós-operatório em cirurgia carotídea	75	I
Fibrilação atrial	325**	I
Próteses valvares cardíacas***	100	I

* Estudo em nível 1

** Não tão efetiva quanto warfarin

*** Em combinação com warfarin

Um dos grandes problemas da aspirina é a lesão gástrica. O mecanismo exato não é claro, apesar de causar inibição de PG na mucosa gástrica. O uso de aspirina dissolvida em líquido causa menos sangramento, devendo-se associá-la a cimetidina, antiácidos e formas de liberação entérica (2,3).

O indobufen é um inibidor irreversível da cicloxigenase plaquetária e potente antitrombótico. Há dois estudos de destaque realizados com esta droga (4,5). Num dos estudos, 196 pacientes com cardiopatia e risco de embolismo cardiogênico receberam 100mg, duas vezes ao dia, desta droga. Ao final de 800 dias a isquemia transitória, a embolia sistêmica pulmonar e o IAM ocorreram em 5,1% no grupo do indobufen e 17,3% no grupo placebo, isto é, redução do risco de 65% ($p < 0.005$).

Outros antitrombóticos que merecem referência são o guaraná, o pentassacarídeo e o iloprost, que se constitui num análogo da prostaciclina.

A heparina possui, como mecanismos de ação, a capacidade de atuar sobre a antitrombina III e inibir a ativação dos fatores XII, XI, IX, X e II. Como produto final, o fibrinogênio é impedido de se transformar em fibrina. A heparina em baixas doses é considerada profilática de fenômenos tromboembólicos, sendo capaz de atuar apenas sobre a antitrombina III do fator X. Por outro lado, a dose plena de heparina possui a propriedade de agir principalmente no mecanismo de transformação de fibrinogênio em fibrina. Em infusão contínua, os níveis terapêuticos da droga mantêm-se lineares, ao passo que, com o uso intermitente, os níveis terapêuticos oscilam muito pouco. Em relação à heparina SC (cálcica), seu uso pode ter tanto um efeito profilático quanto terapêutico em função das doses utilizadas, entretanto seus níveis terapêuticos oscilam um pouco.

As complicações referentes ao uso de heparina incluem sangramento, osteoporose, trombocitopenia e trombose paradoxal. Em consequência da plaquetopenia, podem ocorrer trombose venosa, gangrena, embolia pulmonar, AVC, IAM e trombose de válvula. A grande maioria dos casos de osteoporose associada à heparina ocorrem em pacientes tratados com 20.000 UI ao dia, por pelo menos 3 meses. A real incidência desta complicação não é conhecida e seu mecanismo parece ser decorrente de um dos seguintes fatores:

1. potencialização do efeito do hormônio da paratireóide na atividade osteoclástica;
2. diminuição da atividade osteoblástica;
3. aumento da reabsorção óssea por aumento da atividade das collagenases;
4. anormalidades no metabolismo da vitamina D.

A trombocitopenia pode ser precoce ou tardia. O primeiro caso caracteriza-se pela benignidade, ausência de componente imune e é provocada por uma ativação leve direta das plaquetas. O segundo caso caracteriza-se por ser mais grave, mediado por mecanismo auto-imune e provocado por uma forte ativação plaquetária promovida pelos anticorpos.

Outros efeitos colaterais da heparina incluem lesões de pele como: urticárias, pápulas eritematosas, púrpuras e necrose, principalmente no local de injeção da heparina. Reações de hipersensibilidade como conjuntivite, rinite, asma, cianose, febre, calafrio, edema angioneurótico e choque também podem ocorrer. Eventualmente, a heparina pode inibir a síntese de aldosterona, levando à hipercalcemia por hipoaldosteronismo.

A heparina de baixo peso molecular atua apenas sobre o fator X, mantendo uma relação fator X / fator II de 4:1, o que confere ao fármaco a característica de ser o antitrombótico de excelência. Dentre as vantagens de seu uso, a heparina de baixo peso molecular dispensa o controle hematológico laboratorial, enquanto a heparina terapêutica necessita de controle da via intrínseca através do PTT. A fórmula de baixo peso molecular, como a nadroparina cálcica, enoxiparina e etc., não é capaz de interagir com as plaquetas e, dessa forma, não produz plaquetopenia. Além disso, seu nível sanguíneo é fixo, enquanto as demais formas de heparina produzem duplo pico sérico, decorrente da interação inicial com o endotélio. Assim, o custo da heparina de baixo peso molecular acaba sendo menor quando comparado ao das heparinas sódica e/ou cálcica.

Os anticoagulantes orais atuam através do bloqueio hepático dos fatores II, VII, IX e X, inibindo a K-epóxido redutase e promovendo o acúmulo de epóxido de vitamina K no fígado. Tal evento promoverá a depleção de vitamina KH₂, limitando a carboxilação da proteína C e S e, conseqüentemente, alterando a coagulação. O fator II é bloqueado em 96h, enquanto o fator VII o é em 6h. O uso de anticoagulantes orais requer o controle da via extrínseca da coagulação através do INR (TNI), ou seja, taxa normalizada internacional. O tempo de ativação da protrombina (TAP) também avalia a via extrínseca, porém, embora seja muito usado em nosso meio, está cedendo lugar cada vez mais ao INR, pois o TAP reflete diferentes níveis de anticoagulação. Em condições cujos índices de trombogenicidade encontram-se bastante elevados, os valores do INR devem oscilar entre 2,5 a 4,5, enquanto nas demais situações ele deve estar compreendido entre 1,5 a 2,0. Atingindo-se a estabilidade, procede-se a uma avaliação mensal do INR. Existe evidência convincente de que o warfarin não

induz um efeito anticoagulante no leite materno quando a mãe faz uso desta medicação (6,7).

O dextran 40 é um expansor de volume que aumenta o fluxo sanguíneo; diminui o hematócrito; altera o fator VIII; e diminui a viscosidade sanguínea. Desta maneira, é capaz de promover decréscimos na incidência de trombose venosa profunda (TVP) pós-operatória e de embolia pulmonar, quando se administra 1.000ml no dia da cirurgia e 500ml/dia por um período de 3 dias.

Os trombolíticos agem ativando a plasmina de duas maneiras: sistemicamente, como a estreptoquinase, ou localmente, como o rt-PA (ativador do plasminogênio tecidual recombinante). Dentre os ativadores exógenos da plasmina, incluem-se a estreptoquinase e o rt-PA e dentre os endógenos, destacam-se o leite, a saliva, o sêmem e a lágrima. Por esta razão, os ductos dentro dos quais caminham são mantidos pérvios. A plasmina forma-se no trombo e fica protegida de sua rápida inativação pelo α_2 antiplasmina e α_2 macroglobulina. A atividade fibrinolítica é avaliada através do tempo de lise das euglobulinas que, quando inferior a 2 horas, significa aumento da atividade fibrinolítica (8,9,10,11).

Ultimamente, no infarto agudo do miocárdio, reconheceu-se a excelência do protocolo denominado rt-PA acelerado, que se caracteriza por administrar 15mg IV em bolus de rt-PA, em seguida 0,75mg/kg até 50mg em 30 minutos e ainda 0,5mg/kg em 60 minutos não ultrapassando 35mg. A dose total é de 100mg em 90 minutos. O rt-PA acelerado, em associação com heparina, tem maior benefício que outros esquemas trombolíticos no IAM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Hirsh J, et al. Aspirin and other platelet - active drugs. *CHEST*, 4: 247 - 257, 1995
- 2 - Frichard PJ, Kitchingman GK, Walt RP, et al - Human gastric mucosal bleeding induced by low dose aspirin, but not warfarin. *BMJ*, 298: 493 - 96, 1996
- 3 - Hawkey CJ, Somerville KW, Marshall S - Profilaxis of aspirin induced gastric mucosal bleeding with ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther* 2: 245 - 52, 1988
- 4 - Hajah SM, Rees M, Walker D, et al - Effects of antiplatelet therapy with indobufen or aspirin - dipyridamole on graft patency 1 year after coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 107: 1146 - 53, 1994
- 5 - The Sinba Group - Indobufen versus aspirin plus dipyridamole after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis* 2: 897 - 906, 1991
- 6 - McKenna R, Cale ER, Vasan V - Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 103: 325 - 327, 1983
- 7 - Lao TT, Deswiet M, Letsky E, et al - Prophylaxis of thromboembolism in pregnancy: an alternative. *Br J Obstet Gynaecol* 92: 202 - 206, 1985
- 8 - White HD, Norris RM, Brown MA, et al - Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 317: 850 - 855, 1987
- 9 - The Gusto Investigators. Na international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329: 673 - 682, 1993
- 10 - The Gusto Angiographic Investigators - The effects of tissue streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 317: 850 - 855, 1987
- 11 - Swift (Should We Intervene Following Thrombolysis?). Trial Study Group - swift trial of dilated elective antistreptase in acute conservative treatment after thrombolysis with antistreptase in acute myocardial infarction. *BMJ* 302: 555 - 560, 1995

A Injúria de Reperfusão Miocárdica

Antonio Luiz S. Brasileiro

Cardiologista

Chefe da Unidade Coronária do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras - Rio de Janeiro

Endereço p/correspondência:

Largo do Machado, 29/707

Catete - Rio de Janeiro - RJ,

Cep 22221-020

RESUMO

Com o uso cada vez mais frequente de técnicas de reperfusão miocárdica (trombólise, angioplastia e cirurgia) maior interesse tem sido despertado por medidas que possam otimizar os resultados destes procedimentos. Uma dessas medidas é a prevenção do fenômeno conhecido como "injúria de reperfusão miocárdica". Este fenômeno, outrora de importância e até mesmo de existência discutível, é hoje estudado em todos os grandes centros de pesquisa do mundo levando a um rápido acúmulo de conhecimentos. Embora muitas dúvidas permaneçam, trata-se, sem dúvida, de um assunto importante, empolgante e promissor.

PALAVRAS-CHAVE

reperfusão, injúria, radicais livres

SUMMARY

THE MYOCARDIAL REPERFUSION INJURY

With the crescent utilization of methods of myocardial reperfusion (thrombolysis, angioplasty and CABG surgery) the interest for measures that could optimize the end results of these methods has been increased. One of these measures is the prevention of the phenomenon known as "myocardial reperfusion injury". This phenomenon, whose importance had been for many time under discussion, has been now investigated all around the world. Although many questions are not yet answered, it is, no doubt, a very important, exciting and promising subject.

KEY WORDS

reperfusion, injury, free radical

I. INTRODUÇÃO

Desde a publicação dos resultados finais do célebre estudo GISSI em 1986, (1) resultados estes corroborados pelo estudo ISIS 2 em 1988, (2) a terapia trombolítica (TT) se disseminou por todo o mundo. Muitos outros estudos realizados posteriormente (3-5) confirmaram que o uso de agentes trombolíticos nas primeiras horas do infarto agudo do miocárdio (IAM) é capaz de reduzir significativamente a mortalidade devido sua capacidade de restaurar o fluxo na artéria coronária ocluída, salvando uma porção importante de miocárdio antes irremediavelmente condenado a entrar em processo de necrose com consequente deterioração da função ventricular.

Os principais benefícios resultantes deste salvamento decorrem da menor probabilidade de desenvolvimento de insuficiência ventricular esquerda e/ou direita, tanto aguda quanto crônica pois, ocorrerão menos disfunções ventriculares, menos complicações mecânicas (insuficiência mitral aguda, comunicação interventricular e ruptura de parede livre) e menor remodelagem.

Por outro lado, vários estudos demonstraram que uma fração importante daquele miocárdio ainda viável no momento da reperfusão, ao invés de se recuperar, pelo contrário, sofria um processo de agressão que levava à morte celular. A exata participação deste fenômeno nos resultados finais da TT não é conhecida mas, dados recolhidos de modelos animais, (6) sugerem que ele pode trazer importante prejuízo à recuperação da função ventricular. Em outras palavras, uma parte importante do benefício trazido pela reperfusão seria perdido. Zughaib et al (7) demonstraram que a maior parte do dano ao miocárdio ocorre já dentro do primeiro minuto da reperfusão.

A este fenômeno deu-se o nome de "injúria de reperfusão" ou "injúria isquêmica" ou ainda "injúria de reoxigenação". (8) Vários autores admitem que o "stunned myocardium" seja também resultado deste fenômeno. (9) Devido à óbvia importância do assunto, vários estudos foram realizados com o intuito de se esclarecer quais seriam as causas deste indesejável fenômeno. A maioria dos resultados publicados apontavam na direção de um claro envolvimento, neste processo, do excesso de radicais livres de oxigênio (RLO) (6-21) produzido no momento da reperfusão. Alguns estudos, porém, não confirmaram estes achados. (22)

II. HISTÓRICO

Em 1935 Tennant e Wiggers (23) já observavam que a reperfusão do miocárdio isquêmico em cães se acompanhava de arritmias ventriculares graves. Em 1978, Hearse et al (24) descreveram os fenômenos que pas-

saram a ser conhecidos com os nomes de "O Paradoxo do Cálcio" e "O Paradoxo do Oxigênio" onde procuravam explicar as alterações estruturais que ocorriam nas células reperfundidas. Guarnieri et al, (25) em 1980, descreveram o papel dos RLO no dano celular observado pós reperfusão miocárdica. Em 1980 Doroshov et al, (26) ao demonstrarem que o músculo cardíaco continha apenas 27% de atividade de superóxido dismutase e apenas 1.3% de atividade de catalase quando comparado com as células hepáticas, sugeriram que o coração não era um órgão "bem equipado" para lidar com reperfusão, já que estas são as enzimas encarregadas de neutralizar os RLO formados nas células. Em 1985, Braunwald e Kloner (35) publicaram um artigo antológico sobre o assunto onde questionaram até mesmo a validade da então emergente terapia trombolítica, pois todo o ganho conseguido com a desobstrução da artéria poderia ser perdido devido à agressão que os RLO exerceriam sobre os miócitos.

Na verdade até o advento da TT este assunto era uma preocupação exclusiva dos cirurgiões, que já se deparavam com este problema quando realizavam cirurgias de revascularização miocárdica com circulação extra-corpórea ou transplantes cardíacos. Somente a partir dos primeiros estudos sobre a trombólise coronariana a preocupação passou a ser também dos clínicos. Até a publicação dos resultados do GISSI, (1) demonstrando inequivocamente, a significativa redução de mortalidade com o uso de estreptoquinase, havia um compreensível pessimismo quanto ao futuro deste tipo de terapia exatamente devido à uma superestimação dos danos provocados pela injúria de reperfusão. Desde então, apesar dos vários estudos sobre o assunto, algumas perguntas importantes continuam sem uma resposta definitiva:

- 1) a quantidade de músculo afetada pela injúria de reperfusão seria tão significativa ao ponto de provocar importante prejuízo à função ventricular?
- 2) os RLO são mesmo os principais responsáveis pelo processo?
- 3) existe algum método comprovadamente eficaz para detectar e quantificar a presença dos RLO?
- 4) alguma droga mostrou-se superior às outras na redução da injúria de reperfusão?
- 5) já existe evidência suficiente para justificar uma recomendação para o uso de alguma droga a ser administrada antes ou imediatamente antes do trombolítico (e antes da angioplastia? E antes da cirurgia de revascularização?)

Nesta revisão iremos abordar este tema, em uma linguagem que possa ser entendida pelo cardiologista clínico, e o que tem sido feito no sentido de esclarecer estas questões.

III. CONCEITO DE INJÚRIA DE REPERFUSÃO

A injúria de reperfusão é um fenômeno detectado em situações de reoxigenação miocárdica representado por alterações físico-químicas que ocorrem em várias estruturas intra-celulares podendo levar desde ao aparecimento de arritmias ventriculares, ao atordoamento miocárdico(stunned) e até mesmo à morte celular.

IV. APRESENTAÇÕES DA INJÚRIA DE REPERFUSÃO

A injúria de reperfusão miocárdica pode se apresentar de várias maneiras (figura 1).

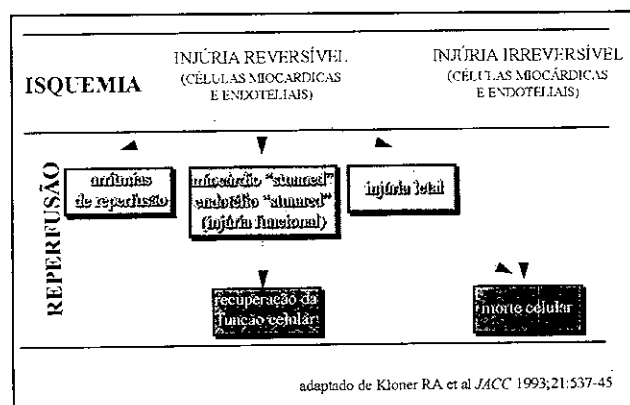


Figura 1

- 1) **ARRITMIAS:** a reoxigenação miocárdica, em animais de experimentação, frequentemente provoca o aparecimento de arritmias ventriculares graves como taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. Este fato foi, como já dissemos, primeiramente descrito por Tennant e Wiggers, em 1935.(23) Goldberg,(28) entretanto, identificou outras arritmias, benignas, como marcadores de sucesso da TT. Admite-se que a gravidade das arritmias depende de dois fatores: a duração da isquemia e grau de restauração do fluxo sanguíneo. Assim, nos modelos experimentais, as arritmias seriam graves devido ao fato de, nestes modelos, o período de isquemia ser curto e a reperfusão total e abrupta. Alguns autores admitem que estas arritmias poderiam ser causa de morte súbita em pacientes portadores de angina vasoespástica, situação que se assemelha ao modelo experimental da injúria de reperfusão.
- 2) **ATORDOAMENTO MIOCÁRDICO OU INJÚRIA FUNCIONAL:** hoje não mais se discute o papel da injúria de reperfusão como causador do miocárdio atordoado ("stunned"). Este fenômeno se caracteriza por uma disfunção do miócito que irá recuperar sua função em algumas horas ou dias. Hoje se

sabe que ocorre também um "atordoamento endotelial". (29)

- 3) **INJÚRIA LETAL:** é a morte celular como consequência da reperfusão. Embora haja muitas evidências sobre sua existência, esta ainda não pôde ser definitivamente estabelecida devido a uma série de dificuldades metodológicas. Também parece existir tanto em nível de miócito quanto de célula endotelial, explicando, assim, o fenômeno do "no reflow" que é a ausência de fluxo sanguíneo através de um vaso reperfundido.

V. A FISIOPATOLOGIA DA INJÚRIA DE REPERFUSÃO

A Injúria de Reperfusão Miocárdica é o equivalente miocárdico do que chamamos genericamente Síndrome de Isquemia-Reperfusão que acontece em qualquer órgão em situações que cursam com isquemia seguida de reinício do fluxo sanguíneo. Há muitos anos os cirurgiões já conhecem este problema ocorrendo tanto nas cirurgias de revascularização miocárdica, (30-32) quanto nos transplantes cardíacos, pois em ambas as situações ocorre a sequência isquemia-reperfusão. Os clínicos começaram a se preocupar com este fenômeno depois da disseminação da TT, porém, hoje, como já dissemos antes, pesquisas já detectaram o problema ocorrendo em situações tão variadas como infarto sem Q, (16) reperfusão espontânea, angioplastia, (33,35) angina vasoespástica e outras, ou seja, em qualquer situação que possa cursar com isquemia seguida de reperfusão.

Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da injúria de reperfusão são complexos e envolvem desde bioquímica à biologia molecular. As teorias mais aceitas para explicar o fenômeno são aquelas conhecidas como "O Paradoxo do Cálcio" e o "Paradoxo do Oxigênio" ou "Hipótese Oxiradical". A primeira tenta explicar todas as alterações celulares como um fenômeno decorrente do grande influxo de cálcio para o interior da célula que ocorre no momento da reperfusão. A segunda tenta fazê-lo com base nas alterações provocadas pelo chamado "stress oxidativo". Vamos rever, em uma linguagem que possa ser entendida pelo cardiologista clínico, a chamada Hipótese Oxiradical que é, sem, dúvida, a mais difundida.

VI. A HIPÓTESE OXIRADICAL

6.1. O QUE SÃO RADICAIS LIVRES?

A Hipótese Oxiradical se baseia na ação deletéria dos RLO formados no momento da reperfusão. Radicais livres são átomos ou moléculas com elétrons não pareados, capazes de existência independente e que

podem ser formados pela perda ou pela aquisição de um único elétron.

Os átomos, segundo o modelo descrito por Rutherford em 1911, são formados por um núcleo e uma eletrosfera (figura 2). No núcleo se encontram, basicamente, as partículas de carga positiva conhecidas com o nome de prótons, mas lá estão também outras partículas: os nêutrons, os pósitrons, os mésons, etc (na figura 2 representamos apenas os prótons).

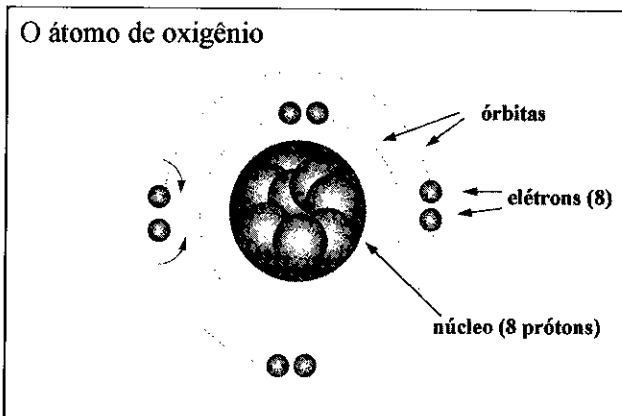


Figura 2

Na eletrosfera iremos encontrar os elétrons que são partículas de carga negativa. Os elétrons são as partículas de menor massa, sendo cerca de 1860 vezes menores que os prótons. Apenas a título de curiosidade a massa de um elétron é de cerca de 9×10^{-28} gramas.(36) A eletrosfera é formada por várias camadas, chamadas órbitas, e os elétrons se espalham por estas camadas seguindo regras químicas bem estabelecidas (no exemplo acima representamos o átomo de oxigênio que tem apenas duas camadas contendo dois elétrons na camada interna e seis elétrons na camada externa). Em todas estas camadas os elétrons orbitam aos pares girando cada um num sentido ("spins" contrários, como mostrado na figura) conseguindo, assim, uma estabilidade eletromagnética, que, de outro modo, seria impossível entre partículas de mesma carga. Quando, por algum motivo, a última órbita fica com número ímpar de elétrons, seja por perda ou por ganho de um elétron, estará formado um radical livre que é tão reativo que sua meia vida está entre 10^{-6} e 10^{-9} segundos.(7) Devido à esta alta reatividade, o radical livre "atacará" qualquer coisa próxima a ele com a finalidade de formar um novo par. O átomo, molécula ou substância "atacada" passa, então, a ter um elétron não pareado e se torna um radical livre. Isto gera uma reação em cadeia que, não sendo rapidamente neutralizada, terá como consequência, até mesmo a destruição desta célula.

6.2. COMO SE FORMAM OS RADICAIS LIVRES?

Quando o átomo *recebe* um elétron dizemos que ocorreu uma REDUÇÃO deste átomo. Quando ele *doa* um elétron dizemos que ocorreu uma OXIDAÇÃO (ou EXCITAÇÃO) deste átomo.(36)

Na figura 3-A representamos a molécula de oxigênio com seus dois átomos (foram retirados os prótons e a órbita interna para facilitar a visualização). Obedecendo à "regra do octeto" (regra química onde os átomos tendem a se juntar para formar oito elétrons em sua órbita externa), vemos que os dois átomos de oxigênio, ao formar a molécula de oxigênio, ficaram com 8 elétrons cada um em suas órbitas externas. Na figura 3-B está ocorrendo a adição de um elétron na órbita externa de um dos dois átomos da molécula de oxigênio que passa a ter um elétron ímpar (ou não pareado) naquela órbita. Deste modo, através de uma REDUÇÃO foi formado o ânion superóxido, o mais "popular" entre todos os radicais livres.

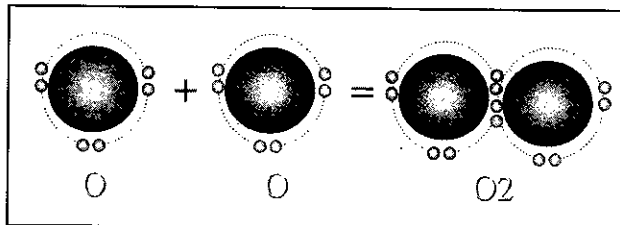


Figura 3-A

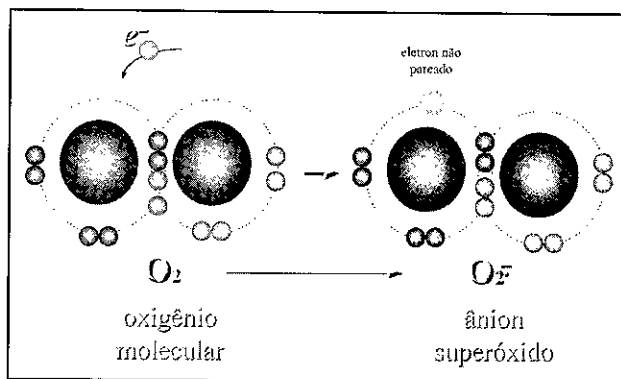


Figura 3-B

A quase totalidade do oxigênio (95%) que entra na célula vai participar do processo de produção de energia (ciclo de Krebs) onde sofre um processo de redução até formar CO_2 e água, sendo, desta forma, eliminado do organismo, sem causar qualquer problema. Por outro lado, uma pequena quantidade (5%), ao sofrer o processo de redução, se transformará em ânion superóxido, um RLO. Porque isto acontece? Para entendermos é necessário sabermos que o processo de redução não é sempre igual. O oxigênio pode ser reduzido de dois modos diferentes: (37)

- 1) REDUÇÃO TETRAVALENTE: através do ganho **simultâneo** de quatro elétrons. Este é o tipo de redução que ocorre com 95% do oxigênio que entra na célula e terá, como resultado final $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$.
- 2) REDUÇÃO MONOVALENTE: é o que ocorre com os 5% restantes através do ganho de um elétron **de cada vez**, formando, então, radicais livres, pois terão elétrons não pareados (figura 4).

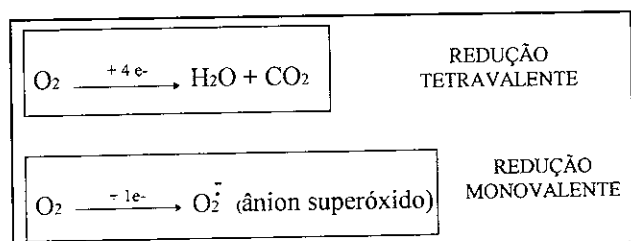


Figura 4

O ânion superóxido, por sua vez, ao receber **mais um elétron (em nova redução monovalente)**, dá origem à um composto denominado peróxido de hidrogênio (também conhecido com o nome de água oxigenada), que, apesar de não ser um RLO, é o precursor (ao receber mais um elétron em nova redução monovalente) do mais reativo dos radicais livres que é o radical hidroxila (figura 5).

OBS: embora os radicais livres de oxigênio sejam os mais conhecidos é importante observar que muitos outros átomos e moléculas podem se tornar radicais livres.

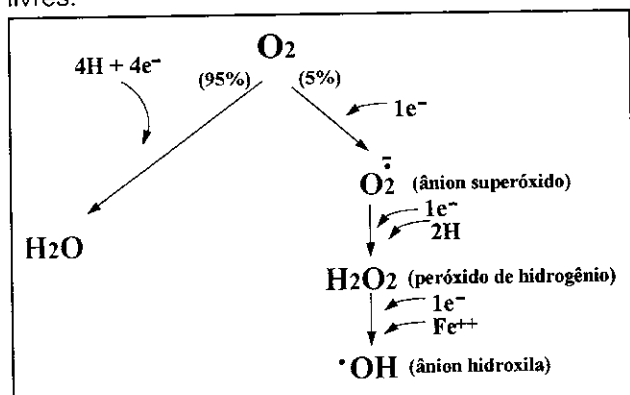


Figura 5

6.3. A SÍNTESE FISIOLÓGICA DOS RADICAIS LIVRES

Os RLO são formados continuamente em nosso organismo através de vários mecanismos. O mais importante deles é o metabolismo energético da célula já citado anteriormente e demonstrado na figura 6.

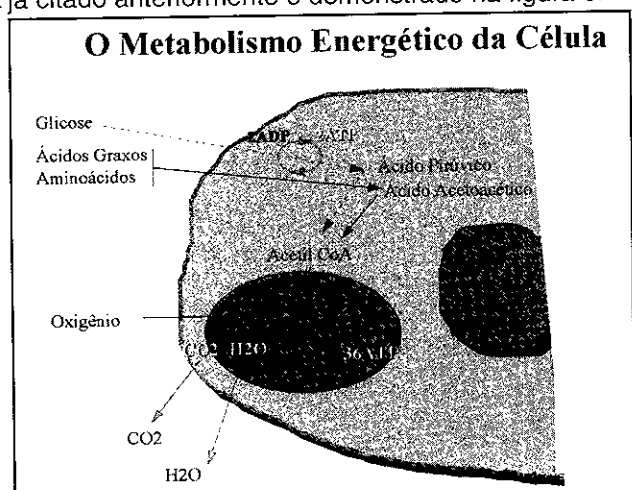


Figura 6

Na verdade isto é o que ocorre com 95% do oxigênio que entra na célula. A figura 7 mostra o que ocorre com os outros 5%: a formação do ânion superóxido. Outros fenômenos fisiológicos tais como a síntese das prostaglandinas e fagocitose a também cursam com a formação de RLO:

Como veremos à frente existem várias situações, não fisiológicas, que se acompanham de aumento na formação de RLO.

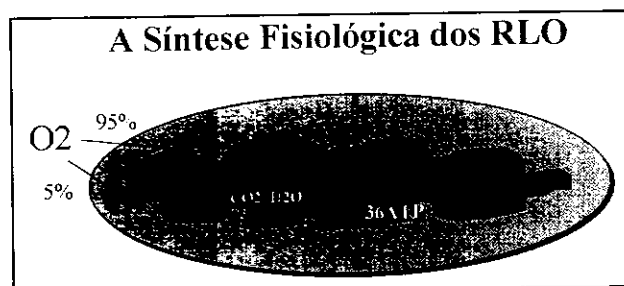


Figura 7

6.4. AS DEFESAS NATURAIS CONTRA OS RLO.

Para neutralizar os RLO formados em condições fisiológicas a célula é dotada de dois sistemas:

- 1) OS VARREDORES DE RADICAIS LIVRES: são enzimas existentes na célula cuja ação é extremamente eficiente na neutralização dos RLO. São elas:
 - **superóxido dismutase (SOD)**: é a enzima mais abundante no organismo humano.(37) Pode ser encontrado tanto no citoplasma quanto na mitocôndria. Age dismutando o ânion superóxido em peróxido de hidrogênio. O peróxido de hidrogênio assim formado, necessita da ação de outra enzima, a CATALASE, para se transformar em água (figura 8).
 - **catalase (CAT)**: encontra-se numa organela chamada peroxissoma (que tem grande importância nas desintoxicações). Atua catalisando a dismutação do peróxido de hidrogênio em água + oxigênio, impedindo a formação do temível radical hidroxila.
 - **glutation peroxidase**: encontra-se no citosol e na mitocôndria. Atua junto com a catalase também impedindo a formação do radical hidroxila.

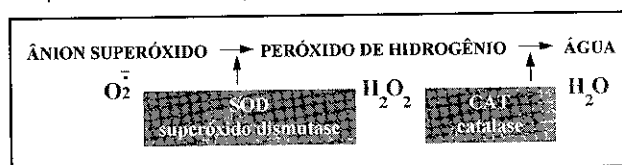


Figura 8

- 2) OS ANTIOXIDANTES ENDÓGENOS: são em geral vitaminas e constituem a segunda linha de defesa natural contra os efeitos maléficos dos RLO. São eles (principalmente):

- vitamina A
- alfatocoferol (precursor da vitamina E)
- ácido ascórbico (vitamina C)

Os dois primeiros se localizam na membrana da célula enquanto o último se localiza no citosol.

AS DUAS LINHAS DE DEFESA SOMENTE SERÃO SUPERADAS QUANDO HOUVER EXCESSO DE FORMAÇÃO DE RLO (STRESS OXIDATIVO) OU QUANDO, POR ALGUM MOTIVO (ISQUEMIA, P.EX.), ESTIVEREM DEPLETADAS.

6.5. O STRESS OXIDATIVO

Em condições normais o organismo vive em estado de EQUILÍBRIO OXIDATIVO (figura 9-A). Quando as linhas de defesa são superadas, seja por excesso de formação de RLO, seja por depleção das mesmas, estamos diante de uma situação conhecida como STRESS OXIDATIVO (Figura 9-B e C), altamente prejudicial ao nosso organismo.

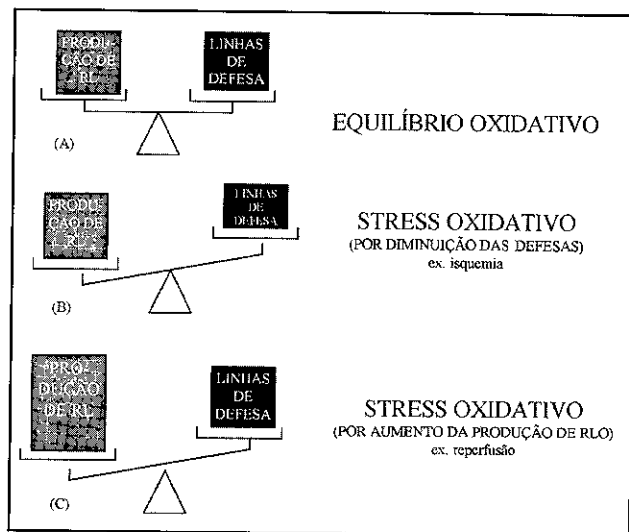


Figura 9

São várias as situações que cursam com stress oxidativo. As mais conhecidas são:

- isquemia tecidual (*)
- isquemia-reperfusão (*)
- processos inflamatórios (*)
- doenças neoplásicas
- envelhecimento
- enfermidade de Crohn
- doenças auto-imunes
- exposição à radiações
- poluição atmosférica
- exposição ao fumo

(*) Estas três situações merecem especial atenção dos cardiologistas. As duas primeiras estão sendo discutidas neste artigo. O papel dos RLO nos processos

inflamatórios estará sendo discutido em outro número desta revista e seu interesse reside no fato de que há vários estudos indicando que o processo da aterosclerose coronária é, pelo menos em parte, um fenômeno inflamatório.

6.6. COMO AGEM OS RADICAIS LIVRES ?

Após superarem as primeiras linhas de defesa, os RLO chegam à membrana celular, que, em caso de grande dano, levará à morte celular.

Para que possamos entender este processo torna-se necessário uma rápida e sucinta recordação sobre a estrutura da membrana celular. Como demonstrado na figura 10, a membrana celular é formada por várias camadas:

- uma camada externa de mucopolissacarídes,
- uma camada proteica,
- uma camada lipídica formada principalmente por fosfolípidos,
- uma outra camada proteica,

A molécula de fosfolípido é formada por um polo hidrófilo de ácido fosfatídico e um polo hidrófobo formado por duas cadeias de ácidos graxos insaturados com duplas ligações carbono-carbono.

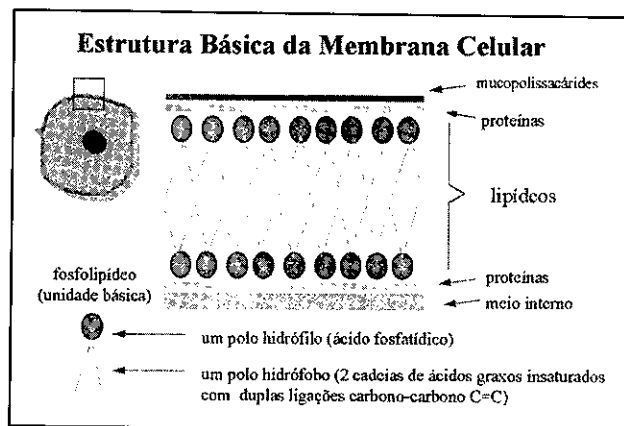


Figura 10

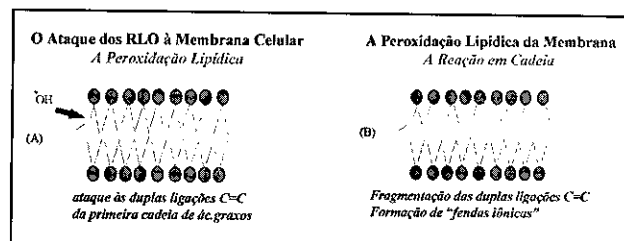


Figura 11

Na figura 11-A vemos o ataque de um radical hidroxila (poderia ser qualquer RLO) à membrana celular, iniciando o que hoje se conhece com o nome de "peroxidação lipídica da membrana celular". O RLO, ao ser reduzido ("roubando" um elétron de uma das duplas ligações da cadeia de ácidos graxos) forma um novo RLO, que ataca a ligação vizinha, e assim por diante. Poderá ocorrer extenso dano à membrana

com a formação de verdadeiras "fendas iônicas" (Figura 11-B). Este processo prosseguirá até que:

- haja o encontro de dois radicais livres (é nisto que se baseia a ação dos antioxidantes) com neutralização dos dois,
- ocorra a morte celular.

6.7. O QUE ACONTECE NA INJÚRIA DE REPERFUSÃO MIOCÁRDICA?

Durante o período de isquemia ocorre um processo de degradação do ATP até hipoxantina como demonstrado na figura 12. Paralelamente, ocorre a transformação da xantina-dehidrogenase em xantina-oxidase em presença do cálcio, que como sabemos, se encontra em grande quantidade dentro da célula sempre que ela está isquêmica. Em presença de oxigênio (ao ocorrer a reoxigenação) a xantina-oxidase atuará sobre a hipoxantina formando xantina como mostra a figura 13. Nesta reação química ocorrerá a liberação de uma grande quantidade de elétrons que por sua vez, através do processo de redução monovalente (visto anteriormente), provocará uma verdadeira explosão de RLO. Somando-se a isto o fato de que a célula se encontrava com suas defesas anti-RLO depletadas pela isquemia, fica fácil entender a perigosa situação de STRESS OXIDATIVO que se estabelecerá neste momento.

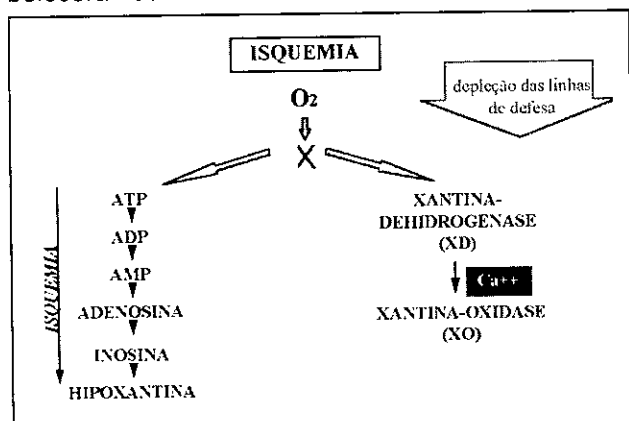


Figura 12

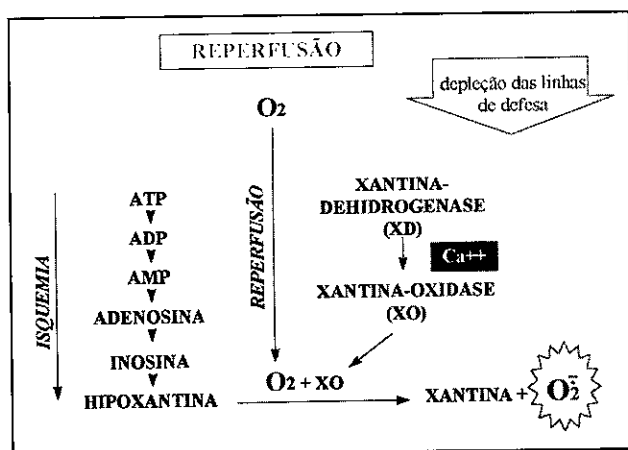


Figura 13

6.8. EVIDÊNCIAS DA HIPÓTESE OXIRADICAL

Há evidências diretas e indiretas da participação dos RLO durante a reperfusão miocárdica.

1) INDIRETAS:

- pela comparação do resultado final sobre a função ventricular esquerda e/ou o tamanho da área necrosada, com e sem pré-tratamento com alguma substância com ação antioxidante. Há, na literatura, inúmeros estudos demonstrando isto, como já comentamos anteriormente. As substâncias que têm sido mais utilizadas nas pesquisas são: SOD associada à CAT, manitol, vitamina C, Trolox (6) (análogo hidrossolúvel da vitamina E), deferroxamine, alopurinol (31), n-acetil cisteína, e, mais recentemente, a coenzima Q10.(38-39)

2) DIRETAS:

Através de técnicas capazes de detectar e quantificar os RLO na vigência de modelos de injúria de reperfusão com e sem pré-tratamento. Há várias técnicas capazes de fazer isto, porém, as mais utilizadas nos estudos sobre o assunto tem sido:

- **Teste do TBA:** esta técnica utiliza o ácido tiobarbitúrico (TBA) para medir a quantidade de malondialdeído (MDA) formado no momento da reperfusão. O MDA é um dos produtos finais da peroxidação lipídica provocada pelos RLO. De modo que um aumento na concentração de MDA no seio venoso significa que ocorreu um aumento na produção dos RLO.

- **Espectroscopia de Ressonância Paramagnética (EPR):** a medida direta dos radicais livres é quase impossível devido sua curtíssima meia vida que varia entre 10^{-6} a 10^{-9} segundos. Algumas substâncias, denominadas "SPIN TRAPS", ao interagir com um RLO, formará uma nova substância denominada "SPIN ADDUCTS".

RADICAL LIVRE + "SPIN TRAP" = "SPIN ADDUCT"

O "spin trap" mais utilizado é o alfa phenyl n-tert-butyl nitron (PBN).

RADICAL LIVRE + PBN = PBN ADDUCT

Em um experimento típico (figura 14), ocorre grande aumento na produção de PBN ADDUCTS nos primeiros minutos de reperfusão. Quando se compara animais pré-tratados (por exemplo com SOD+CAT) com não pré-tratados, observa-se uma significativa redução na produção de PBN ADDUCTS no grupo pré-tratado, comprovando a importante participação dos RLO nas situações de isquemia-reperfusão.

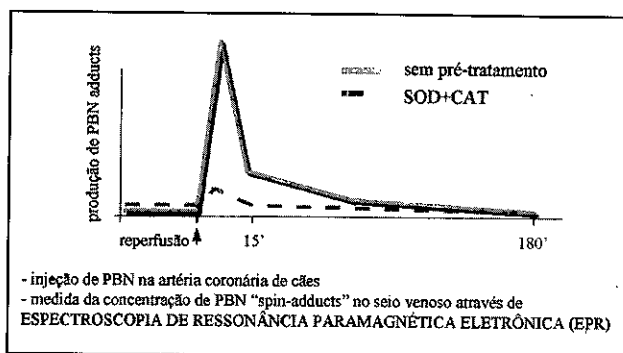


Figura 14

6.9. O LADO BOM DOS RADICAIS LIVRES

Quase sempre nos referimos aos radicais livres como os "vilões" da história. Embora quase sempre isto seja verdade, há situações em que nossa vida pode depender da atuação deles. O fenômeno da fagocitose, tão importante para a defesa do organismo contra as infecções, só é possível graças à ação dos radicais livres.

Na figura 15 vemos as bactérias sendo englobadas pelo neutrófilo dando início à formação do fagossoma. Em seguida, por ação da enzima NADPH-oxidase, ocorre uma grande formação de ânions superóxidos, num processo conhecido por "ativação do neutrófilo". Estes RLO irão atacar as membranas das bactérias, destruindo-as e sendo posteriormente inativados pelos varredores celulares.

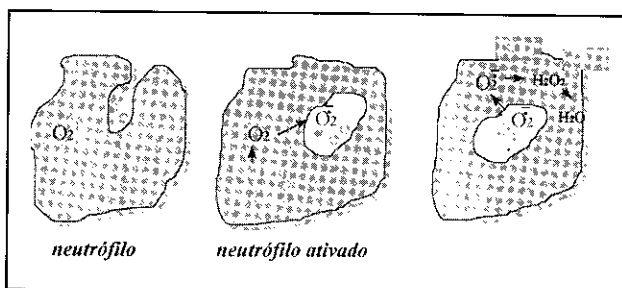


Figura 15

VII.O PAPEL DOS ANTIOXIDANTES

A busca de uma droga capaz de neutralizar o excesso de RLO formados no momento da reperfusão já vem de vários anos. Há uma enorme dificuldade de se estabelecer uma metodologia confiável para avaliar os resultados, principalmente devido à curtíssima meia vida dos RLO, o que leva à uma grande dificuldade de detecção e mensuração de sua presença. A droga mais usada continua sendo a superóxido dismutase (SOD) e os resultados ainda não são definitivos embora claramente favoráveis. Uma das maiores dificuldades dos pesquisadores consiste no fato de que a injúria de reperfusão não pode ser tratada, uma vez que o dano provocado por ela ocorre quase que integralmente dentro dos primeiros minutos após iniciada a reperfusão. (7) Deste modo, no contexto

mais importante que é o infarto agudo do miocárdio, a droga necessitaria ser administrada imediatamente antes do início da administração do agente trombolítico para que, no momento em que ocorrer a reperfusão, possa chegar à célula isquêmica no mesmo momento que o oxigênio e em uma concentração suficiente para neutralizar os RLO à medida que eles vão sendo produzidos. A vitamina E, por exemplo, embora seja um dos mais poderosos antioxidantes conhecidos, não pode ser usada neste contexto por ser lipossolúvel e não se prestando para infusões intravenosas. Um análogo hidrossolúvel da vitamina E, chamado Trolox, tem sido utilizado com alguns resultados surpreendentes, mostrando uma redução de mais de 80% da área infartada nos animais pré-tratados. (6) A vitamina C, embora possa ser administrada na veia em grandes doses, não parece ter um efeito antioxidante suficientemente poderoso para, sozinha, exercer o efeito necessário. Atualmente as atenções estão voltadas para a ubiquinona, ou coenzima Q10, (38,39) substância presente no Ciclo de Krebs, que parece ter importante efeito antioxidante e com alguns resultados promissores neste contexto. Várias outras substâncias com ação antioxidante, como manitol, halopurinol, deferroxamine, etc, tem também sido investigadas com resultados também promissores.

VIII. COMENTÁRIOS FINAIS

O estudo dos RLO, era até pouco tempo atrás, relegado a um plano inferior e até mesmo considerado, por muitos, como charlatanismo. Por este motivo os profissionais "sérios" sempre procuraram se afastar de tudo o que dizia respeito à este assunto. Entretanto, as pesquisas não deixam mais qualquer dúvida: os RLO estão mesmo envolvidos na fisiopatologia de muitas doenças. Na área da cardiologia, como vimos neste artigo, o papel dos RLO é extremamente importante, tanto na coronariopatia aguda (injúria de reperfusão) quanto na crônica (aterosclerose), assim como é importante tanto para o cardiologista clínico quanto para o cirurgião cardíaco (transplante e cirurgia de revascularização miocárdica) e para o hemodinamista (angioplastia).

O reconhecimento da importância da injúria de reperfusão levará, certamente, ao desenvolvimento de novas drogas com o poder de neutralizar os RLO expandindo, então, os já consagrados benefícios da TT. Com isso, é de se esperar, que milhares de vidas a mais poderão ser salvas anualmente. Embora ainda não se tenha até este momento uma resposta definitiva para qual seria a melhor maneira de neutralizar a injúria de reperfusão no contexto do IAM, já há suficiente evidência acumulada para se recomendar o uso profilático de agentes antioxidantes em pacientes com alto risco de sofrer um IAM assim como também para pacientes que serão submetidos à situações de is-

quemia-reperfusão tais como a angioplastia, a cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extra-corpórea e o transplante cardíaco.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; i :397-402.
2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirine, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; ii: 349-60.
3. The GUSTO Angiographic Investigators (1993). The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival, after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*; 329:1615-22.
4. AIMS Trial Study Group (1988). Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction : preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet*;i: 545-9.
5. GREAT Group (1992). Feasibility, safety, and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampianregion early anistreplase trial. *BMJ*; 305: 548-53.
6. Tai-Wing Wu et al. Reduction of experimental myocardial infarct size by infusion of lactosylphenyl Trolox. *Cardio Res* 1993;27:736-39
7. Zughaib ME, Tang XL, Sun JZ, Bolli R - Myocardial reperfusion injury: fact or myth? A 1993 appraisal of a seemingly endless controversy. *Ann N Y Acad Sci* 1994 Jun 17; 723: 218-228.
8. Lucchesi BR - Complement, neutrophils and free radicals: mediators of reperfusion injury. *Arzneimittelforschung* 1994 Mar; 44 (3A): 420-32.
9. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: Prolonged postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66:1146-4922.
10. Jeroudi MO, Hartley CJ, Bolli R - Myocardial reperfusion injury: role of oxygen radicals and potential therapy with antioxidants. *Am J Cardiol* 1994 Mar 10; 73 (6): 2B-7B.
11. Kilgore KS, Lucchesi BR - Reperfusion injury after myocardial infarction: the role of free radicals and the inflammatory response. *Clin Biochem* 1993 Oct; 26 (5): 359-70.
12. European Myocardial Infarction Project (EMIP-FR Study Group) - Free radical , reperfusion and myocardial infarction therapy. *Eur Heart J* 1993 Nov; 14 Suppl G: 48-51.
13. Ferrari R, Ceconi C, Currelo S, Alfieri O, Visioli O - Myocardial damage during ischaemia and reperfusion. *Eur Heart J* 1993 Nov; Nov 14 Suppl G: 25-30.
14. Kukreja RC, Hess ML. Free radicals, cardiovascular dysfunction and protection strategies. 1994, by RGLandes Company, Austin, Texas, USA
15. Gray RP, Wickens DG, Patterson DL, Yudkin JS - Free-radicals activity after reperfusion in diabetic and non diabetic patients with acute myocardial infarction. *Clin Sci Colch* 1993 Nov; 85 (5):549-55.
16. Grech ED, Jack CI, Bleasdale C, et al - Differential free-radical activity after successful and unsuccessful thrombolytic reperfusion in acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1993 Sep; 4 (9): 769-74.
17. Valen G, Vaage J - Toxic oxygen metabolites and leucocytes in reperfusion injury. A review. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg Suppl* 1993; 41; 19-29.
18. Flitter WD - Free radicals and myocardial reperfusion injury. *Br Med Bull* 1993 Jul; 49 (3): 545-55.
19. Giardina B, Penco M, Lazzarino G, Romano S, Tavazzi B, Fedele F - Effectiveness of thrombolysis is associated with a time dependent increase of malonaldehyde in peripheral blood of patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993 Apr 1; 71 (10): 788-93.
20. Davies SW, Ranjadayalan K, Wickens DG, Dormandy T L, Umachandran V, Timmis A D - Free radical activity and left ventricular function after thrombolysis in acute infarction. *Br Heart J* 1993 Feb; 69 (2): 114-20.
21. Kloner RA - Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol* 1993 Feb; 21 (2): 537-45.
22. Piette-LH; McNamara-JJ; Premaratne-S; Zhang-W. Failure to detect free radicals in the isolated perfused rat heart. *Angiology*. 1996 Jan; 47(1): 1-7

23. Tennant R. & C. Wiggers. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am Physiol* 1935;112:351-61
24. Hearse D.J, Humphrey SM, Bullock GR. The oxygen paradox and the calcium paradox: Two facets of the same problem? *J Mol Cell Cardiol* 1978;10:641-68
25. Guarnieri C, Flamigni F, Caldarera CM. Role of oxygen in the cellular damage induced by reoxygenation of the hypoxic heart. *J Mol Cell Cardiol* 1980;65:128-35
26. Doroshov JH, Locker GY, Myers CE. Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive radicals. *J Clin Invest* 1980;65:128-35
27. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double edged sword? *J Clin Invest* 1985;76:1713-9
28. Goldberg S, Greenspoon AJ, Urban PL, Muza B, Berger P, Walinsk P, Maroko PR. Reperfusion arrhythmias: A marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983;105:26-32
29. Evora PRB, Pearson PJ, Seccombe JF, Schaff HV. Lesão de isquemia-reperfusão. Aspectos fisiopatológicos e a importância da função endotelial. *Arq Bras Cardiol* 1996;66(4):239-45
30. Toivonen HJ, Ahotupa M - Free radical reaction products and antioxidants capacity in arterial plasma during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 Jul; 108 (1):140-7.
31. Coghlan JG, Flitter WD, Clutton SM, et al - Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 Jan; 107 (1): 248-56.
32. Tortolani AJ, Powell SR, Misik V, Weglicki WB, Pogo GJ, Kramer JH - Detection of alkoxyl and carbon centered free radicals in coronary sinus blood from patients undergoing elective cardioplegia. *Free Radic Biol Med* 1993 Apr; 14 (4): 421-6.26.
33. Grech ED, Dodd NJ, Bellamy CM, Perry RA, Morrison WL, Ramsdale DR - Free-radical generation during angioplasty reperfusion for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993 Apr; 341 (8851): 990-1
34. Grech ED, Bellamy CM, Jackson MJ, Muirhead RA, Faragher EB, Ramsdale DR - Free-radical activity after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994 Jun; 127(6): 1443-9.
35. Grech-ED; Dodd-NJ; Jackson-MJ; Morrison-WL; Faragher-EB; Ramsdale-DR. Evidence for free radical generation after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalization in acute myocardial infarction. *Am-J-Cardiol.* 1996 Jan 15; 77(2): 122-7
36. Politi E. Química, Curso completo. São Paulo: Editora Moderna, 1986, 36, 266,
37. Póvoa Filho H - Radicais livres em patologia humana. Rio de Janeiro: Imago Ed, 1995:163
38. Matsushima T, Sueda T, Matsuura Y, Kawasaki T. Protection by coenzyme Q10 of canine myocardial injury after preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103 (5):945-51
39. Crestanello JA, Kamelgard J, Lingle DM, Mortensen SA, Rhode M, Whitman GJ. Elucidation of a tripartite mechanism underlying the improvement in cardiac tolerance to I ischemia by coenzyme Q10 pretreatment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(2):443-50

Angioplastia Transluminal Coronária na Fase Intrahospitalar do Infarto Agudo do Miocárdio

Autores : Esmeralci Ferreira; Norival Romão; Cláudio Feldman; Renato Villela; Carlos Henrique Falcão; Alcides Ferreira Jr; Jacqueline Normandia de Castro.

Trabalho realizado no
PRONTOCINE - ESTUDOS HEMODINÂMICOS DO PRONTOCOR.
R. São Francisco Xavier 26 Tijuca.: (021) 567-0712

Endereço para correspondência:
Esmeralci Ferreira
Av. das Américas 489 BL A casa 6
cep 22640-100

RESUMO

Os autores analisam a utilização da Angioplastia Transluminal Coronária, na fase intrahospitalar do infarto. Incluindo subgrupos de alto risco, mesmo nos pacientes tratados após as primeiras 12 horas. Mostram o estudo de 129 pacientes submetidos a ATC no IAM: 41 (32%) nas primeiras 6 h.; 22 (17%) de 6 as 12h. e 66 (51%) após 12 horas. As Classes Funcionais (Killip), foram: I - 43 (33%); II - 26 (20%); III - 26 (20%); IV - 34 (27%). O sucesso angiográfico nas 146 lesões foi de 95% de reperfusão, com 138 vasos dilatados. O sucesso

clínico foi de 89%, (115 em 129), com onze óbitos (todos em CF III e IV). Houve três reoclusões agudas, duas delas redilatadas com sucesso. Um paciente, do grupo de sucesso, foi submetido a revascularização cirúrgica devido a lesões multiarteriais. Vinte e cinco pacientes foram tratados com ATC e implante de stent coronário. Concluem ser a ATC uma forma abrangente e segura de tratamento na fase intrahospitalar do IAM, principalmente nos subgrupos de alto risco, mesmo ultrapassadas as primeiras 6 horas.

INTRODUÇÃO

Desde a demonstração de Dewood (2), comprovando que 87% dos casos de infarto têm como substrato fisiopatológico a formação de trombo sobre uma placa instável, os avanços no tratamento do IAM se concentraram na lise do trombo. A angioplastia coronária, criada e desenvolvida por Grüentzig em 1977, só passou a ser utilizada no IAM após o trabalho pioneiro de Hartzler em 1984 (8).

Controvérsias iniciais sobre os resultados surgiram, pois anteriormente a ATC no IAM era utilizada principalmente após insucesso dos trombolíticos. Nestes casos, devido a presença de hemorragia intraplaca aterosclerótica, a ATC apresentava maior morbidade do que nos pacientes não submetidos à trombólise.

Entretanto, devido aos problemas inerentes da terapêutica trombolítica: com 70% de pacientes excluídos; restauração de fluxo normal (TIMI III) de apenas 55%; longo tempo de reperfusão (> 45 minutos); recorrência de isquemia de 30%; risco de AVE hemorrágico (0.5 a 1.5%) e a dificuldade em se restabelecer clinicamente o diagnóstico da reperfusão, criaram-se estímulos para estudos mais aprofundados sobre a ATC no IAM (Quadro I) (1, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 16).

Quadro I :

ANGIOPLASTIA NO IAM	
PRIMÁRIA OU DIRETA	ATC sem trombolíticos.
RESGATE OU SALVAMENTO	ATC após insucesso dos trombolíticos.
IMEDIATA PÓS- TROMBÓLISE	ATC imediata após sucesso dos trombolíticos.
TARDIA PÓS- TROMBÓLISE	ATC do 1º ao 7º dia pós sucesso dos trombolíticos.

ANGIOPLASTIA PRIMÁRIA OU DIRETA

Escolhida como forma de tratamento, sem o uso de trombolíticos. Nesta, a ATC é a estratégia de reperfusão. A comparação em relação aos trombolíticos é mostrada no Quadro II.

Quadro II:

ANGIOPLASTIA PRIMÁRIA OU DIRETA X TROMBOLÍTICOS

VANTAGENS:

- Raras contra-indicações (1%, devido a alergia ou falta de acesso vascular)
- Melhores resultados a curto e longo prazo
- Empregada nos excluídos da trombólise
- Definição anatômica precoce
- Estratificação dos riscos
- Maior índice de patência (TIMI III): 96% em art. nativas e 90% em safenas
- Atua no trombo e na lesão
- Menor índice de reoclusão (isquemia e reinfarto)
- Maior sobrevida, principalmente em subgrupos de alto risco
- Mais acentuada melhora na Fração de Ejeção
- Menor tempo de internação
- Custos similares

DESVANTAGENS:

- Existência e/ou disponibilidade de laboratório 24h/dia
- Acesso rápido ao laboratório
- Receio da equipe clínica na indicação da ATC

Estes pacientes obtêm maiores benefícios quando tratados nas primeiras seis horas do início do quadro, embora períodos maiores não excluam o tratamento. As contra-indicações são raras e, permitem abranger quase todos os pacientes, inclusive os inelegíveis para a trombólise. O estudo angiográfico fornece dados definitivos sobre a anatomia, e por conseguinte sobre a estratificação do risco (6). A desobstrução mecânica produzida pela ATC leva a maior patência (Fig. 1) dos vasos com restauração do fluxo normal (TIMI III) e, além disso ela ocorre de forma mais rápida, comparada aos trombolíticos, mesmo levando em consideração o tempo de chegada ao laboratório de hemodinâmica. Outro fator importante, é que na ATC além do trombo, a placa aterosclerótica também é tratada, consequentemente a re-isquemia e o re-infarto terão menor incidência. Observa-se ainda, na ATC, menor número de complicações hemorrágicas (AVE, sangramento local etc.). Em favor da ATC, um dos resultados mais surpreendentes ocorre nos pacientes de alto risco, em que aumentou-se a sobrevida em relação e os trombolíticos e ao tratamento convencional. A reperfusão mecânica promovida pela ATC repercute de forma mais efetiva na Fração de Ejeção (FE), e se dá de forma mais benéfica nas CF III e IV. O período de internação, assim como os custos mostram discreta vantagem para a ATC (14). Grines et al. (6) estudaram 395 pacientes, comparando ATC e tPA, demonstrando nitida vantagem da primeira em relação ao sucesso imediato, assim como na reincidência de isquemia e infarto. Neste trabalho, a ATC também mostrou-se mais eficiente em relação ao tempo de alívio da dor, sendo em média uma hora mais rápida, em que pese os trombolíticos terem

sido instituídos na chegada ao hospital, de forma quase imediata. A avaliação após 6 meses de tratamento mostrou a taxa de óbito na ATC de 3.7%, na tPA de 7.9%, enquanto o reinfarto foi de 8.5 % na ATC e de 16.8% no tPA (4,5,6,7,13).

Um estudo multicêntrico analisando 2370 pacientes, com ATC primária, mostrou abertura do vaso em 93% do total, e em 99% dos pacientes uniarteriais. A mortalidade hospitalar foi de 7.4% e se reservou a pacientes idosos, com revascularização cirúrgica prévia e em choque cardiogênico (4). Isto mostra que, apesar do sucesso angiográfico, muitas vezes a deterioração da função ventricular, já se faz de forma irreversível, sendo ela proporcional ao tempo de patência do vaso.

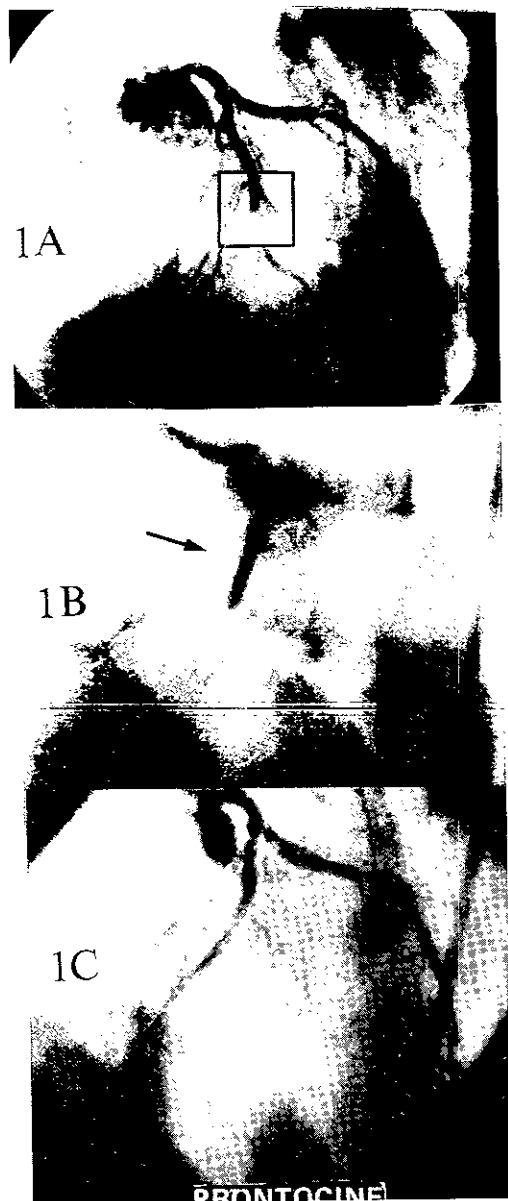


Figura 1 - Exemplo de ATC Primária ou Direita: Artéria Descendente Anterior (OAE Cranial) ocluída no 1/3 médio (1A). Na seqüência, observa-se o cateter-balão insuflado (seta) por sobre a lesão(1B). Na fig.1C observamos a artéria sem lesões.

ANGIOPLASTIA DE RESGATE OU SALVAMENTO

Este tipo de angioplastia é realizada quando o trombolítico não restaurou o fluxo coronariano, permanecendo basicamente sem fluxo (TIMI 0 ou I), ou fluxo discreto (TIMI II). O tempo de restauração de fluxo promovido pelo tPA, varia de 45 a 90 minutos. Se após este tempo máximo, não há sinais de reperfusão, a realização da ATC de resgate se impõe. O retardo na indicação pode significar maior perda miocárdica, ocasionando prejuízos à fração de ejeção e aumentando a morbidade. Um estudo realizado por Ellis mostrou falência da terapêutica trombolítica em 80% dos casos. Estes foram submetidos a ATC, com 86% de sucesso nos 1024 pacientes analisados. Apesar do bom resultado inicial, 18% dos vasos reocluíram. Não houve grandes melhoras na FE e a mortalidade hospitalar foi de 10,6%. Entretanto, nos pacientes em que a ATC também foi insucesso a mortalidade subiu para 39%. Apesar dos resultados, nesta casuística, não se comparam aos da ATC primária, podemos perceber o nítido benefício da angioplastia, mesmo neste grupo (3, 4). O exemplo da figura 2 mostra a coronária direita ocluída (Fig.2A). O paciente apresentava-se em quadro de infarto de parede inferior, de quatro horas de duração, e em que pese a utilização de estreptoquinase logo na primeira hora, o paciente permanecia sintomático. A ATC convencional permitiu em menos de trinta minutos de procedimento, a abertura do vaso restabelecen-

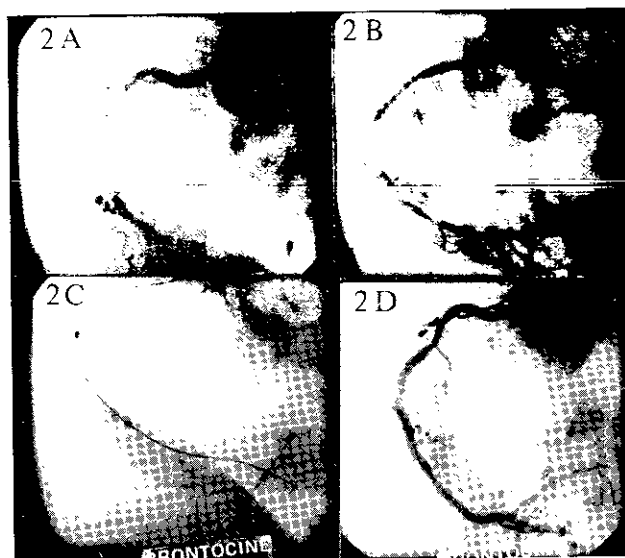


Figura 2 - Exemplo de ATC de Resgate ou Salvamento. Paciente masculino, 46 anos, IAM inferior, 4 horas de duração, submetido a trombolítico (SK), mas manteve-se sintomático sem critérios de reperfusão. Artéria Coronária Direta (OAE 45°), ocluída no 1/3 médio (Fig.2A). Após dilatação com cateter-balão convencional, permanece lesão residual (Fig.2B). Optou-se por implante de stent do tipo Gianturco-Roubin (Fig.2C), com bom resultado angiográfico (Fig.2D).

do o fluxo normal, entretanto, mantinha-se a lesão residual promovida pela placa aterosclerótica (2B). Optamos pelo implante de *stent* coronariano do tipo Gianturco-Roubin (2 C) para evitar uma possível reoclusão imediata. Ao final percebe-se um vaso aberto dem lesões residuais (2 D).

ANGIOPLASTIA IMEDIATA PÓS-TROMBÓLISE

Realizada imediatamente, com o objetivo de dilatar as lesões residuais importantes, onde o fluxo (TIMI III) foi restabelecido pelos trombolíticos. Visa prevenir reoclusão e novos eventos isquêmicos. Entretanto, não mostrou grandes benefícios em relação a mortalidade e/ou melhora da FE. Outrossim, ocasionou maior sangramento e necessidade de cirurgia de revascularização. Talvez ainda tenha indicação em pacientes altamente sintomáticos e com lesões muito irregulares, cuja localização seja favorável ao procedimento. Embora a casuística ainda seja pequena, a utilização dos *stents* tem-se mostrado a forma mais eficaz de estabilizar estas lesões. Sendo assim, sempre que possível, a forma mais sensata de atuar é realizando a ATC de forma tardia, como veremos a seguir.

ANGIOPLASTIA TARDIA PÓS-TROMBÓLISE

Realizada do primeiro ao sétimo dia pós-trombólise com sucesso clínico e bom fluxo (TIMI III), mas que tenha permanecido lesões residuais importantes. Os estudos do TIMI 2-B não mostraram diferenças entre a terapia percutânea e a conservadora, no que se refere a mortalidade, FE e reinfarto, entretanto várias falhas na sistematização deste protocolo podem ter levado a esses resultados. Sendo assim, a indicação da ATC tardia pós-trombólise, se impõe nos casos de lesões críticas, com TIMI II ou III, onde há grande área de músculo acometida. A indicação se aplica aos pacientes multiarteriais, àqueles com IAM prévio e aos revascularizados cirurgicamente.



Figura 3 - Exemplo de ATC Tardia Pós-Trombólise: Paciente 34 anos, IAM infero-dorsal, há 7 dias, após uso de trombolítico (SK) com sucesso. Artéria Circunflexa (OAE 60°), mostrando lesão longa, ulcerada, envolvendo ramo marginal esquerdo (3A). Na seqüência, observa-se o cateter-balão insuflado por sobre a lesão (3B). Na Fig.3C observamos a artéria livre da obstrução.

Nos pacientes em que o fluxo não tenha normalizado, com o vaso ocluído, mas que permaneçam assintomáticos a ATC tem sido feita com objetivo de recanalização. Nestes pacientes observam-se melhoras na função ventricular e na sobrevida tardia. As Figuras 3 e 4 mostram duas indicações de ATC tardia pós-trombólise. Na Fig. 3, temos um paciente jovem que apresentara quadro de IAM infero-laterodorsal. A terapêutica trombolítica foi capaz de promover a restauração completa do fluxo coronário, mas permaneceu importante lesão residual em uma artéria circunflexa de grande expressão anatômica. A ATC convencional, realizada no sétimo dia de internação, permitiu bom resultado angiográfico. Na Fig. 4, mostramos outro paciente com quadro de IAM lateral que foi beneficiado pelo uso de trombolítico. O paciente havia sido revascularizado há 5 anos, e o infarto foi em decorrência da oclusão do enxerto de safena para artéria marginal esquerda. A angiografia, no quinto dia, mostrou a ponte pérvia com bom fluxo, mas com importante lesão ostial. Os demais enxertos estavam ocluídos. Realizamos a angioplastia coronária com implante de *stent* do tipo Palmaz-Schatz, objetivando diminuir o alto índice de restenose da ATC na posição ostial (17).

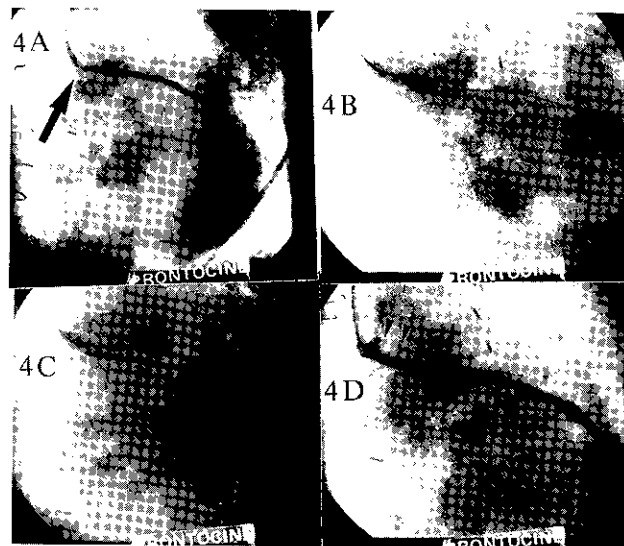


Figura 4 - Exemplo de ATC Tardia Pós-Trombólise: Masculino, 65 anos, revascularizado há 5 anos, IAM lateral, submetido a trombolítico (SK), com sucesso. Entretanto, apesar da reperusão, mantinha-se lesão importante no óstio do enxerto de safena para Marginal Esquerda (Fig.4A). Procedemos a pré-dilatação com cateter-balão de angioplastia (Fig.4B) e na seqüência o implante de *stent* de Palmaz-Schatz (Fig.4C). A Fig.4D mostra o sucesso do procedimento.

MATERIAL E MÉTODOS:

No período de dezembro de 1994 a abril de 1997, cento e vinte nove pacientes foram submetidos a ATC na fase intrahospitalar do infarto: 38 (29%), nas primeiras 6 horas; 17 (13%), de 6 as 12 h.; 19 (15%) de 12 a 24 h.; e a maioria, 55 (42%), após as 24 horas. A

idade variou de 30 a 89 anos (média 60), com 92(71%) do sexo masculino. Doze pacientes (10%), já tinham antecedentes de IAM, 7 (5%) com revascularização cirúrgica e 3 (1.5%) com ATC. Todos os pacientes, fizeram uso de heparina, iniciando-se com 10.000 U.I. I.V. iniciais e adicionalmente conforme o tempo de coagulação ativado. Os nitratos intravenosos foram administrados conforme a necessidade do quadro, assim como os níveis tensionais. Quando não havia contra-indicação, Aspirina 100mg V.O. foi acrescentada pré-angioplastia.

Cento e quinze pacientes (89%), foram submetidos à angioplastia direta e 14 (11%), foram de ATC de resgate. A Classe Funcional (Killip) dos pacientes foi assim distribuída: I - 43 (35%); II - 26 (29%); III - 26 (23%); IV - 34(27%).

Os infartos na parede anterior estiveram presentes em 54 (42%) pacientes, 54 (42%) na parede inferior, 14 (10%) na lateral, 3(3%) associados, 1 dorsal e 1 apical(1%). As angiografias foram iniciadas pelos vasos não relacionados aos infartos. Regra geral, somente os vasos comprometidos com o quadro foram dilatados de urgência, ou seja, abordando-se primeiro a(s) lesão(ões) culpadas pelo IAM e as outras lesões em uma segunda etapa. Em noventa e cinco pacientes (74%), as angiografias mostravam envolvimento anatômico uniarterial, e 34 (26%), multiarteriais. Neste último grupo, três (3%) pacientes fizeram ATC em enxertos de safena e dois (1.5%) em tronco de coronária esquerda. Em doze pacientes(9%), foram dilatados dois vasos e em um paciente três vasos.

A angiografia mostrou fluxo TIMI 0 em 120 (81%) pacientes; TIMI I em 13 (9%); TIMI II em 10 (7%) e TIMI III em 3(3%).

O implante de *stent* coronariano foi empregado em vinte e cinco (17%) pacientes. Em nove outros pacientes, o suporte circulatório com o balão de contrapulsção aórtica foi utilizado. Em três pacientes, havia formação extensa de trombos em todo o interior do vaso, e outros cinco apresentaram fenômeno de não refluxo (*no-reflow* - fluxo lento e ineficaz mesmo com artéria aberta). A conduta foi o uso de trombolíticos e de verapamil intracoronariano, respectivamente.

Ao final do procedimento, todos os pacientes foram mantidos em Unidade Intensiva, mantendo heparina plena 1000 U.I., conforme o PTT (2.5 a 3.5 vezes o normal) de 24 a 48h.; aspirina 200mg/dia; diltiazem 90 a 180 mg/dia; mononitrato 60 mg/dia e esquema de hidratação venosa bastante generoso. Aos pacientes com *stents* coronários acresceu-se a prescrição de ticlopidina 500 mg/dia. Sugeriu-se, aos médi-

cos assistentes, a manutenção da medicação via oral por um período mínimo de 6 meses.

RESULTADOS

Dos 146 vasos tratados, obtivemos sucesso angiográfico, com restabelecimento do fluxo em 138 (95%) e 5 (3%) insucessos, sendo três por não refluxo. Três pacientes (2.5%) apresentaram reoclusão aguda, todos foram reencaminhados para nova ATC, com dois sucessos e um insucesso. Um paciente do grupo de sucesso foi enviado, tardiamente, a cirurgia de revascularização, por apresentar lesões em outros segmentos não abordáveis por angioplastia.

Dentre os 129 pacientes, tivemos 115 (88%) altas hospitalares. Onze pacientes (8.5%), evoluíram para óbito. Todos se apresentavam em classe funcional III ou IV, e sete destes haviam sido encaminhados à ATC após 24 horas do início do quadro, com fração de ejeção baixa.

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

A angioplastia coronária tem se mostrado, um método seguro e abrangente no tratamento do infarto agudo do miocárdio. Baseado em seus resultados, a ATC deve ser sempre considerada nos pacientes em que haja contra-indicação relativa ou absoluta para os trombolíticos. Nos pacientes em choque cardiogênico ou de difícil estabilização hemodinâmica e, sempre que houver a disponibilidade de laboratório e equipe de hemodinâmica (9,10,12). A angioplastia direta mostra resultados superiores aos trombolíticos, mesmo que o retardo do seu início seja > 2 horas. Evidentemente, que a maioria dos Serviços que se propõe a este tipo de atendimento, o fazem em intervalos de tempo cada vez menores, proporcionando maior segurança ao paciente. Infelizmente em nosso meio não existe muita disponibilidade de atendimento a esse nível, que possa suprir a grande demanda de pacientes com IAM. Por outro lado, mesmo em alguns hospitais onde a disponibilidade existe, ainda há a associação do temor em indicar o procedimento invasivo, associada a "pseudo-rapidez" terapêutica dos trombolíticos. Somente agora, 13 anos depois dos primeiros trabalhos, associado as publicações de estudos randomizados e principalmente, baseado no bom resultado dos diversos grupos, a ATC no IAM começa a ser reconhecida. Essa tendência deverá ser reforçada com a utilização de novos dispositivos, para otimização do resultado, como os *stents*, o TEC e o ultra-som (11). O *stent* coronário está sendo usado nas lesões mais instáveis, propensas a desabamento da placa e conseqüente oclusão. Também indicado em lesões sujeitas a retração elástica, que promovem resultados subótimos. A cada dia novas próteses

vem sendo pesquisadas com objetivo de melhorar os resultados a longo prazo, principalmente a restenose, como é o caso dos *stents* heparinizados (19) ou irradiação das artérias abordadas pré-implante (20). Outro dispositivo, que já está sendo avaliado é o TEC (*transluminal extraction catheter*), que permite a aspiração de grande quantidade de trombos, o que teoricamente diminuirá o pequeno número de pacientes cujo insucesso da ATC se dá por fenômenos de não refluxo. Ainda em fase de implantação, porém bastante promissor, é a utilização do guia de ultra-som intracoronário na lise de trombos. No que se refere a drogas, um recente "bloqueador de trombo", vem sendo utilizado, como coadjuvante na prevenção da oclusão sub-aguda pós-ATC no IAM em que haja grande formação de trombos e não refluxo. O "abciximab", inibe os receptores da glicoproteína IIb / IIIa, uma das responsáveis pela grande adesão plaquetária no local da injúria, com conseqüente formação de trombos (18).

A nossa experiência com indivíduos infartados, mostra um grande número de pacientes que já havia saído da fase superaguda do IAM, e que nos foram enviados devido ao insucesso de outras formas de tratamento (clínico ou por trombólise). Cinquenta e sete por cento foram atendidos mais de 12 horas após a instalação do quadro. Isto reafirma o temor inicial das equipes em indicar o procedimento em primeira instância. Cabe comentar, que mesmo com o retardo na indicação, o resultado angiográfico, de 95% de sucesso, mostrou-se similar aos encontrados em literatura (3, 4, 6, 12, 15). O resultado clínico, mostrando 88% de pacientes com alta hospitalar, é igualmente bastante alentador, uma vez que 60 (47%) dos indivíduos estavam em classe funcional III e IV, e 40% estavam com infarto de parede anterior. O *stent* coronário, usado em vinte e cinco pacientes (17%), teve como objetivo otimizar o resultado, e o seu implante foi sucesso em 94% das 32 artérias tratadas. Dos nove pacientes em que se utilizou o balão intra-órtico, 4 evoluíram para óbito, mesmo os dois em que se conseguiu reperfusão pela ATC. Este fato não se deu de forma isolada em nossos pacientes, ocorrendo em mais dois casos. A provável explicação é a grande extensão de miocárdio afetado, e mesmo quando da recanalização da artéria não há reversão do processo de necrose e piora na evolução. Isto enfatiza ainda mais a necessidade de um atendimento rápido, e o seu encaminhamento à hemodinâmica logo nas primeiras horas (9, 10, 15). Torna-se mandatório a existência do laboratório de hemodinâmica e de seu funcionamento com equipe médica, técnica e de enfermagem 24h. Somente desta forma poderemos oferecer a melhor e mais atualizada forma de tratamento nas fases aguda e sub-aguda do IAM, deixando a indicação de trombolíticos reservada para ocasiões em que a indisponibilidade na realização da ATC seja total.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a toda equipe de enfermagem e tecnólogos do Serviço de Hemodinâmica do Pronto-socorro, pelo incondicional apoio nos procedimentos, assim como a todo o pessoal da secretaria, pelo auxílio na elaboração deste artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Boer MJ, Hoorntje JCA, Ottervanger JP, Reijfers S, Suryapranata H, Zijlstra F. - Immediate coronary angioplasty versus streptokinase in acute myocardial infarction: Left ventricular ejection fraction, hospital mortality and reinfarction. *J Am Coll Card* 1994; 23 : 1004-8.
2. De Wood MA, Spores J, Notske R, et al. - Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303 : 807-902.
3. Ellis SG, Ribeiro da Silva E, Heydrickx G, Talley D, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, Noboyushi M, Erbel R, Vassanelli C, Topol EJ. - Randomized comparison of rescue angioplasty with management conservative of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90 : 2280-4.
4. Freed M, Grines CL, Safian RD. Chapter Unstable ischemic angina. *Manual of Interventional Cardiology*. Ed. Grines CL. Physician Press 105 - 157.
5. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfjenspiger MR, Grrsh BJ. - Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328 : 685-691.
6. Grines CL, Marsalese D, Brodie B, Griffi J, Sampaioles A, Constantini C, Stone G, Spain M, Jones D, Saches D, Mason D, O'Neil W. Acute cath provides the best method of risk stratifying MI patients. *Circulation*, 1995; 92: 1 - 531.
7. Grines CL, Browne K.F, Marco J., - A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673 - 9.
8. Hartzler GO, Rutherford BD, Mc Conahay DR. - Percutaneous transluminal angioplasty - Application for acute myocardial infarction. *Am J Card*, 1984 53 : 1176.

9. Heuser RR, Maddoux GL, Goss JE - Coronary angioplasty in the treatment of cardiogenic shock: the therapy of choice. *J Am Coll Card* 1986; 7 : 219.
10. Ishihara M, sato H, Tateishi H, kawagoe T, Sakai K. - Intraaortic balloon pumping as adjunctive therapy to rescue coronary angioplasty after failed thrombolysis in anterior wall acute myocardial infarction *Am J Card* 1995 : 76 : 73 - 5.
11. Labib A. - TEC before stenting in acute myocardial infarction. *J Invas Cardiol* 1996 : 8: 5:235 - 8.
12. Mattos LA, Feres F, Nunes G, Maldonado G, Chaves A, Tanajura L F, Centemero M, Pinto >, Sousa A, Sousa JE. - Angioplastia primaria para el tratamiento del infarto agudo de miocardio. Resultado inmediato en 601 pacientes. *Rev. Latinoamer Hemod Ang y Terap Cat* : 1995 : 1 :143.
13. O'Neill WW, Brodie BR, Ivanhoe R, Knopf W, Taylor G, O'Keefe, Grines CL, Weitraub R, Hartzler GO, Califf R - Primary angioplasty for acute myocardial infarction (the Primary Angioplasty Registry). *Am J Card* 1994; 73 : 627-634.
14. Reeder GS, Bailey KR, Gersh BJ, Holmes DR, Christason J, Gibbons RJ - Cost comparison of immediate angioplasty versus thrombolysis followed by conservative therapy for acute myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 1994 : 69: 5-12.
15. Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, - Use of direct angioplasty for treatment of acute myocardial infarction in hospitals with and without on-site cardiac surgery. *Circulation* 1993 ; 88 : 2067 - 2075.
16. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JCA, Reijfers, Reiber JHC, Suryapranata H. - A comparison of immediate coronary angioplasty with streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* ;1993 : 680 - 4.0
17. Ferreira E. - Angioplastia Transluminal Coronária em Paciente Previamente Submetidos a Cirurgia de Revascularização Miocárdica - Tese de Mestrado - Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) 1989.
18. Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med*. 1995; 332 : 1553-1559.
19. Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W, Lunn AC, Kiemeny F, Macaya c, Colombo A. Heparin-Coated Palmaz-Schatz in Human coronary Arteries - Early Outcome of the Benestent-II Pilot
20. Waksman R, Robinson K A, Crocker I R, Gravanis m B, Palmer SJ, Wang C, Cipolla G D, King III S B, Intracoronary Radiation Before Stent Implantation Inhibits Neointima Formation in Stent Porcine Coronary Arteries. *Circulation* 1995; 8 - 92 1383 - 1386.

Investigação Clínica e Laboratorial na Hipertensão Arterial Sistêmica. O que é essencial?

Prof. Dr. Nelson A. de Souza e Silva

Prof. Adjunto FMUFRJ

Master of Science School of Medicine University of Minnesota

O EXAME CLÍNICO

Anamnese e exame físico no paciente hipertenso devem ser completos, como para qualquer caso clínico, e constituem a base essencial para qualquer tomada de decisão em cada caso, seja para indicação e interpretação dos exames complementares (como veremos abaixo), seja para as intervenções terapêuticas necessárias.

A coleta de dados clínicos visa:

- 1) Detectar possíveis causas de HA
- 2) Detectar fatores de risco para HA e fatores de risco para doenças cardiovasculares associados
- 3) Detectar complicações devidas à HA

Os dados clínicos mais relevantes, para os quais especial atenção deve ser dada ao obter-se a história clínica e realizar-se o exame físico, acham-se bem definidos no manual: "Normas Técnicas para o Programa Nacional de Educação e Controle da Hipertensão Arterial (PNECHA) (1).

Ampla discussão sobre os fatores de risco e aspectos epidemiológicos da HA encontra-se no livro: "**Controles da Hipertensão: Uma proposta de integração ensino-serviço**" (2).

4) Definir a probabilidade de pré-teste da existência de doenças.

5) Definir a probabilidade de se encontrar um determinado resultado de qualquer exame complementar que julgamos possa estar indicado no caso.

Pouca atenção tem sido dada a estes dois últimos itens e por isto concentraremos nossa discussão nos mesmos.

OS EXAMES COMPLEMENTARES DE "ROTINA"- AVALIAÇÃO CRÍTICA A ESTA CONDUÇÃO.

Na avaliação clínica dos pacientes com hipertensão arterial, os exames complementares abaixo especificados estariam indicados nas seguintes situações:

1) Para evidenciar ou buscar possíveis etiologias, ou "causas" de Hipertensão Arterial (HA).

- a) Exame de urina (elementos anormais e sedimento); creatinina sérica; potássio sérico
- b) Diversos exames orientados pelos achados da anamnese e exames físico, se estes indicarem probabilidade de existir doença que cause elevação da pressão arterial. Por exemplo: Estenose de artéria renal; D. de Cushing; Hipertireoidismo; Feocromocitoma etc.

2) Para detectar fatores de risco cardiovascular associados:

glicemia; colesterol total, colesterol HDL, LDL e triglicerídeos; ácido úrico; Ecocardiograma; Eletrocardiograma.

3) Para detectar possíveis complicações de H A
cardiopatía isquêmica, cardiopatía hipertensiva, insuficiência renal, acidente vascular encefálico, aterosclerose ocliterante periférica, aneurisma de aorta abdominal ou torácica.

Exames apontados acima, além de: hemograma; duplex scan de carótidas, tomografia computadorizada de crânio, doppler de membros inferiores, ultrassonografia abdominal.

4) Para acompanhar a evolução clínica do paciente:

Estariam indicados anualmente: hemograma; glicemia; creatinina sérica; exame de urina (elementos anormais e sedimentos).

Outros exames poderiam ser indicados dependente de modificações que ocorram no quadro clínico.

5) Para avaliação de efeitos colaterais de medicamentos:

Estes dependem da terapêutica escolhida. Para o caso de tiazídicos, por exemplo: potássio sérico e ácido úrico.

Esta "rotina" na primeira avaliação clínica daria um total de 16 exames complementares, caso o exame clínico não indicasse necessidade de exames adicionais.

Todos estes exames são "justificáveis" clinicamente, mas **nos parece óbvio que a grande maioria dos pacientes hipertensos não necessita desta "bateria" completa de exames.** Alguns destes exames têm sido selecionados "por consenso de especialistas" (3), como estando indicados "rotineiramente" em todos os casos de elevação da pressão arterial, reduzindo este total para até 4 ou 5 exames (EAS, hemograma, potássio sérico, glicemia, colesterol total).

No entanto, o conhecimento sobre o uso de métodos complementares em medicina tem evoluído rapidamente nos últimos anos. O enorme avanço do conhecimento científico e o surgimento de novas técnicas têm introduzido na prática clínica um volume crescente de métodos diagnósticos, por vezes de alto custo e sem uma avaliação adequada de sua eficácia ou eficiência, ou dos benefícios e malefícios que possam trazer aos pacientes sob nossa responsabilidade. Muitos destes métodos são utilizados sem conhecimento adequado de sua técnica de execução ou da interpretação de seus resultados face ao conhecimento clínico-epidemiológico-social-cultural e às opções terapêuticas disponíveis e resultados destas. **A consequência imediata são os assustadores e crescentes gastos com saúde nem sempre em benefício dos nossos pacientes.** No caso particular do uso correto e criterioso de exames complementares para avaliação do paciente hipertenso, o conhecimento do mesmo torna-se de fundamental importância, pois cerca de 37% da população adulta em regiões como o Rio de Janeiro (4) apresenta hipertensão arterial, sendo fácil entender que o uso incorreto destes exames possa acarretar consequências graves para os pacientes e toda a sociedade.

A utilização adequada dos métodos complementares na prática clínica é parte integrante do complexo processo decisório clínico que conduz às intervenções ou ações de saúde, desde a fase de suspeita diagnóstica, sua confirmação e posterior tratamento visando alterar o prognóstico ou história natural de evolução das doenças. O uso dos métodos complementares não pode mais ser entendido isoladamente, isto é, só com o conhecimento de técnica de exame e análise do seu resultado independente de todo o contexto clínico-epidemiológico-social-cultural.

Portanto, mais importante do que saber quais são os exames indicados para os pacientes com HA ou qualquer outra situação clínica, é ter a base de conhecimentos sob a qual se assenta o uso e interpretação dos métodos diagnósticos disponíveis.

Para construir esta base de conhecimentos, analisemos alguns itens fundamentais:

O PROCESSO DECISÓRIO CLÍNICO

A anamnese e exame físico fornecem dados que devem ser analisados juntamente com os dados epidemiológicos da população à qual o paciente pertence. Esta análise permite definir qual a probabilidade de existência de um ou vários diagnósticos (probabilidade diagnóstica pré-teste) bem como qual a probabilidade de que um determinado resultado do

exame indicado para o caso ocorra (**probabilidade dos resultados do exame**).

Com base nestas probabilidades e no conhecimento das **propriedades operacionais dos testes (sensibilidade, especificidade, razão de chances, riscos e custos dos testes)**, estuda-se qual a melhor estratégia, se aplicá-los ou não, aplicá-los isoladamente, em seqüência (em série) ou em conjunto (em paralelo) e como a probabilidade pré-teste de doença será alterada pelo resultado do exame, isto é, qual será a probabilidade pós-teste. As estratégias terapêuticas existentes para o caso fundem-se nesta fase do processo, pois elas influenciarão a escolha e aplicação do exame, que pode ou não ser solicitado dependendo do resultado das terapêuticas disponíveis.

CONSIDERAÇÕES CRÍTICAS GERAIS SOBRE O USO INADEQUADO DE MÉTODOS COMPLEMENTARES

1) Indicação inapropriada:

- a) Exame indicado sem necessidade de realização do mesmo.

Ex: teste de esforço em pacientes jovens assintomáticos. Densitometria óssea pós-menopausa. Pie-lografia venosa em hipertensão arterial como rotina para investigação de HA secundária.

- b) Exame de alto custo indicado quando existe outro de menor custo e risco e com informação semelhante.

Ex: cintilografia cardíaca e teste de esforço.

- c) Vários exames indicados com o mesmo objetivo sem levar em consideração os princípios de utilização de testes em série e em paralelo.

- d) Repetição desnecessária de exames a curto prazo sem que tenha ocorrido mudanças no quadro clínico.

Ex: glicemias, hemogramas, colesterol sérico etc.

- e) Desconhecimento do "valor normal estatístico" e da conseqüente probabilidade de obter-se um resultado "anormal" em pacientes "normais", quando vários exames são solicitados concomitantemente (check-ups).

2) Técnica de exame inadequada, incluindo a interpretação, ou melhor leitura, dos resultados:

Erros inter-observadores.

Exs: Ecocardiograma, ultrassonografia abdominal, cintilografia pulmonar, ventilação/perfusão, Raio X de tórax.

3) Conclusões errôneas face ao resultado do exame, por não levar em consideração conhecimento

clínico-epidemiológico e as ações terapêuticas disponíveis.

Ex: cintilografia pulmonar ventilação-perfusão de "baixa probabilidade" em pacientes com probabilidade elevada ($>0,05$) de embolia pulmonar definida por critérios clínicos.

PROPRIEDADES OPERACIONAIS DOS TESTES:

1) Sensibilidade e especificidade

Sensibilidade de um teste é a probabilidade de obter-se um resultado positivo do teste em pacientes que têm a doença, definida por um "padrão-ouro" diagnóstico.

Especificidade de um teste é a probabilidade de obter-se um resultado normal do teste em pacientes que não têm a doença.

2) Razão de verossimilhança (razão de chances)

É a razão entre a sensibilidade e o complementar da especificidade.

Razão de Chances = sensibilidade / 1 - especificidade
Ou, dito de outra maneira, é a razão entre as probabilidades pós-teste de existência de doença. Uma razão de chances de 7,0, por exemplo, para um teste positivo, indica que existe 7 vezes mais chances que este resultado ocorra entre os casos com doença, do que este resultado ocorra entre os casos sem doença.

3) Fatores que influenciam as propriedades operacionais dos testes:

- a) Seleção de pacientes para estudo - **a importância da taxionomia clínica**, ou seja, da classificação clínica de doenças.
- b) Metodologia de execução do teste
- c) O "padrão-ouro" de diagnóstico.

Finalmente faremos algumas considerações sobre os testes mais utilizados para o diagnóstico de hipertensão reno-vascular, tendo por base o conhecimento adquirido sobre o uso de teste diagnósticos.

EXAMES NÃO-INVASIVOS PARA O DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO RENO-VASCULAR:

1) Considerações epidemiológicas

- a) Estenose significativa de artérias renais em pacientes normotensos está presente em 17 a 50% de pacientes em autópsias ou casos submetidos à aortografia para doença oclusiva arterial periférica de ML. Portanto, oclusão significativa de artéria

renal pode estar presente em pacientes com pressão arterial normal.

- b) Variáveis associadas com a presença de oclusão de artérias renais são: idade, coronariopatia aterosclerótica e doença arterial periférica.
- c) Obstrução significativa é aquela que oclui a luz da artéria em mais de 50%.
- d) A prevalência de doença renovascular na população de hipertensos é menor do que 0,5%. Para pacientes referidos para centros especializados esta prevalência chega a 17 a 43%.
- e) As características clínicas que sugerem hipertensão renovascular estão listadas na tabela 1.

TABELA 1

Situações que levam à suspeita de hipertensão renovascular

- Hipertensão iniciada antes dos 20 anos de idade ou após a idade de 50 anos.
- HA moderada a severa, em pacientes do sexo feminino entre a segunda e quinta décadas de vida (suspeitar de displasia fibromuscular)
- Hipertensão arterial acelerada ou de difícil controle, em qualquer idade.
- Doença arteriosclerótica vascular difusa, coexistente.
- Insuficiência renal aguda ou sub aguda após o início de terapêutica com inibidores de ECA
- Insuficiência renal progressiva ou de causa inexplicada.
- Edema agudo de pulmão
- Retinopatia grau III ou IV
- Sopro Abdominal ou de flanco ou lombar, principalmente se sistólico
- Hipopotassemia
- Proteinúria
- Eritrocitose
- Anemia hemolítica microangiopática
- Hiperuricemia

2) Exames laboratoriais disponíveis:

- a) Pielografia venosa com seqüência rápida
Sensibilidade de 70 a 80% e especificidade de 87 a 98%.
- b) Angiografia intravenosa por subtração digital
 - 10% de exames insatisfatórios tecnicamente
 - Não trouxe grandes vantagens sobre a pielografia
- c) Atividade plasmática de renina: periférica e em veias renais
 - É alterada por diversos fatores que necessitam ser rigorosamente controlados para obter-se resultado interpretável (protocolo do exame tem de seguir padronização rigorosa).
 - Várias drogas antihipertensivas também alteram os resultados.
 - Índices de testes falso positivos de 34% e de resultados falso negativos de 43% em pacientes com hipertensão renovascular confirmada.
 - Atividades de renina plasmáticas associadas ao teste de captopril tem sensibilidade de 73 a 91% e especificidade de 72 a 89%.

A atividade plasmática de renina em veias renais não é um teste de triagem para hipertensão renovascular. Serve para prever resultados de intervenções cirúrgicas. Dificuldades práticas também contribuem para sua inutilidade.

- d) Cintilografia renal (DTPA - ácido dietilenotriamina pentaacético) com teste captopril.
 - Sensibilidade de 91% e especificidade de 94%
 - Serve para prever resultados cirúrgicos.
- e) Duplex-scan ultrasonografia da artéria renal.
 - Sensibilidade de 88% a 99% e especificidade de 99% a 90%
 - Dificuldades técnicas na obtenção de imagens e fluxos.
- f) Angiografia por ressonância nuclear magnética.
 - Sensibilidade de 87 a 100% a especificidade de 92 a 97%.

Dos testes acima, o renograma com captopril parece ser o mais útil: é o mais estudado, tem boa sensibilidade e especificidade em vários estudos em diferentes centros, e parece ser o que melhor prevê os resultados cirúrgicos de revascularização renal.

O "padrão-ouro" de diagnóstico: arteriografia renal seletiva ou angiografia por subtração digital intra arterial.

O fundamental para a indicação de testes diagnósticos é um exame clínico completo associado a informações epidemiológicas. Estes dados permitem classificar os pacientes como apresentando probabilidade baixa (< 1%), intermediária (5 a 15%) ou alta (>25%) de apresentar hipertensão renovascular (5). Os casos com probabilidade intermediária são aqueles em que os exames complementares não invasivos podem mais auxiliar. O estado geral do paciente e a avaliação dos possíveis benefícios que possam a vir obter com as intervenções invasivas (aumento de sobrevida ou melhora de qualidade de vida) são importantes na decisão de indicar ou não exames.

Os dados de anamnese e exames físicos servem também para determinar a probabilidade de encontrar-se um determinado resultado de um exame em cada caso. Assim, utilizando os dados clínicos obtidos em pacientes hipertensos, desenvolvemos (6) um modelo matemático que foi capaz de prever a probabilidade de se encontrar um resultado anormal de um teste. Por exemplo: as variáveis clínicas significantes para prever o resultado do ECG foram capazes de indicar esta probabilidade variando entre 11% e 86%. O cálculo desta probabilidade permite que o raciocínio clínico ou processo decisório, no caso, para indicação de exames complementares em hipertensão arterial seja feito com bases científicas mais sólidas e não apenas por consenso.

TABELA 2

Crítérios de alguns testes não invasivos que sugerem a presença de estenose de artéria renal

TESTE	CRITÉRIOS
Teste de captopril	ARP estimulada > + 12 ng/mL/h + Aumento absoluto da ARP > = 10ng/ mL/h Aumento da ARP = 150% (> = 400% se a basal <3ng/mL/h)
Pielografia venosa	Diferença > 1,5 cm entre o comprimento dos rins Retardo > + 1 min. No aparecimento do contraste nos cálices renais. Hiperconcentração tardia do contraste
Renografia por DTPA/captopril	Tempo para a atividade máxima > = 11 min. Razão entre a filtração glomerular de ambos os rins de 1,5.
Ultrassonografia renal por duplex scan	RAR focal > 3,5 formas de onda distais turbulentas Fluxo sistólico de pico da artéria renal > 180 cm/s Image artéria renal por B-scan sem mudança Doppler do sinal. Perda do ESP

Legendas:

DTPA = Ácido pentaacético ditilenotriamina

ESP = Complexo complacência de pico no início da sístole/onda refletida

ARP = Atividade de renina plasmática

RAR = Razão entre velocidade do fluxo sistólico de pico na artéria renal comparado com o da aorta

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Comitê Assessor do Programa Nacional de Educação e Controle da Hipertensão Arterial (PNECHA): Normas Técnicas para o Programa Nacional de Educação e Controle da Hipertensão Arterial. Ministério da Saúde 1988. Série A: Normas e Manuais Técnicos, 47.
- 2) Souza e Silva, N A (Coordenador): Controle da Hipertensão Arterial. Uma proposta de integração ensino-serviço. 1993: Rio de Janeiro CDCV/ NUTES 232pg.
- 3) The fifth report of the Joint National Committee on The Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). 1992 National High Blood Pressure Education Program. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health.
- 4) Klein, C. H., Souza e Silva, N. A, Nogueira, A R., Bloch, K V. e Campos, L.H.S. "Hipertensão Arterial na Ilha do Governador, Rio de Janeiro, Brasil. II - Prevalência". Cad. Saúde Pública (Reports in Public Health): 1995; 11:389-394
- 5) Mann SJ and Pickerig TG. Detection of renovascular hypertension: state of the art. Ann Int Med; 1992; 117:845-853.
- 6) Souza e Silva N. A, Alves R.H.F. and Martins R. A G.: Arterial Hypertension in patients at an University Hospital. Development of a mathematical model to determine the probability of na abnormal test result. Hypertension 1991; 17:08 (abst).

Descrição de Dados Clínicos

José Francisco Soares

Departamento de Estatística

Instituto de Ciências Exatas - UFMG

Flávio Chaimowicz

Departamento de Clínica Médica

Faculdade de Medicina - UFMG

1. INTRODUÇÃO

O primeiro passo no planejamento dos trabalhos clínicos é a identificação das **variáveis** de interesse, i.e., as características dos pacientes, populações, doenças ou tratamentos a serem consideradas no estudo. A tradução destas variáveis em termos quantitativos é passo essencial no trabalho científico pois todas as conclusões do estudo serão baseadas nos números através das quais elas se expressam.

Além de apresentar a forma usual de classificação destas variáveis, este artigo aborda ainda maneiras de sintetizar e apresentar conjuntos de dados clínicos, introduzindo para isto termos como *média*, *mediana*, *percentis* e aprofundando o conceito de *variabilidade*, mencionado nos artigos anteriores. A representação gráfica dos conjuntos de dados é também considerada, ainda que sucintamente.

2. CLASSIFICAÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS

As variáveis clínicas podem ser agrupadas em dois tipos básicos: **discretas** ou **contínuas**.

Variáveis discretas expressam-se através de números inteiros. Os números usados para representar variáveis como sexo, raça ou tipo de dislipidemia indicam apenas as suas diferentes categorias. Neste caso dizemos que a variável está na **escala nominal**. Quan-

do as categorias têm uma ordenação, como no caso da classificação da insuficiência cardíaca pelos critérios da NYHA, a variável está na escala **ordinal**. Existe ainda a variável discreta que se expressa através de uma contagem, como o "número de fatores de risco para doença cardíaca coronariana" ou o "de episódios de angina nos últimos seis meses".

As variáveis **contínuas**, por outro lado, são aquelas que, teoricamente, podem assumir todos os valores possíveis de um *continuum* dentro de um intervalo especificado. Muitos parâmetros clínicos como idade, peso, colesterol e a pressão arterial expressam-se através de variáveis contínuas. Estas variáveis não estão restritas a valores particulares e, de fato, são limitadas apenas pela precisão do instrumento de medida.

Alguns parâmetros podem ser utilizados como variáveis discretas ou contínuas e freqüentemente será possível (e necessário) decidir de que forma serão coletados. Nestes casos, como regra geral, os parâmetros devem ser coletados como variáveis contínuas. A utilização de pontos de corte arbitrários implica no risco de classificações inadequadas e perda de informação. Um estudo sobre a associação entre hipertensão arterial sistólica (HAS) e acidente vascular cerebral (AVC) certamente será mais informativo se avaliar a correlação entre a ocorrência de AVC e os diversos níveis tensionais acima de 160 mmHg - e não a presença ou ausência de HAS. Além de ser mais sensível para detectar diferenças por possibilitar o

emprego de métodos estatísticos mais elaborados, a utilização dos níveis tensionais como variável contínua permite a valorização mais adequada da diferença entre medidas como 158 mmHg e 162 mmHg.

Quando as variáveis clínicas de interesse são produzidas por equipamentos, como no caso de dosagens bioquímicas, medidas precisas são obtidas através da calibração adequada do instrumento de medida e da padronização dos procedimentos de utilização. Quando, no entanto, as variáveis de interesse só podem ser medidas através da avaliação clínica subjetiva, como o "grau" de depressão de um paciente; a sua mensuração só pode ser feita através de critérios previamente validados e aceitos pelos profissionais da área.

3. DESCRIÇÃO GRÁFICA DE DADOS

Nesta seção mostramos dois tipos de gráficos úteis para conjunto de dados.

3.1 Diagrama de Pontos

Um pequeno conjunto de dados pode ser descrito adequadamente traçando-se uma reta com uma escala que abranja todas as suas observações, e grafando-se as respectivas frequências como pontos acima da reta. A simplicidade da construção de um diagrama de pontos é ilustrada abaixo utilizando-se os teores de gordura fecal em gramas/24 horas de 43 crianças sadias estudadas por Pena(1984).

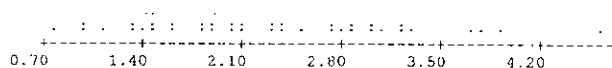


Figura 3.1: Diagrama de pontos para os teores de gordura fecal

Após a construção deste diagrama conhecemos muito mais sobre os dados. Neste exemplo observamos particularmente um valor muito deslocado dos demais. Deve-se procurar uma causa substantiva para este comportamento.

3.2 Histograma

O histograma é uma versão mais completa do gráfico anterior. A figura 3.2 mostra o histograma para os níveis de colesterol de 78 pacientes do Estudo de Framingham nos exames de 1952. No eixo horizontal está a variável de interesse, dividida em classes de mesmo tamanho. Para cada classe, no eixo vertical, está o número de pacientes com o colesterol naquela

faixa. Com uma simples inspeção visual do histograma da figura 3.2 vemos que a grande maioria dos indivíduos tem colesterol em torno de 215. Temos ainda uma boa descrição de como os diferentes níveis se distribuem em torno deste valor.

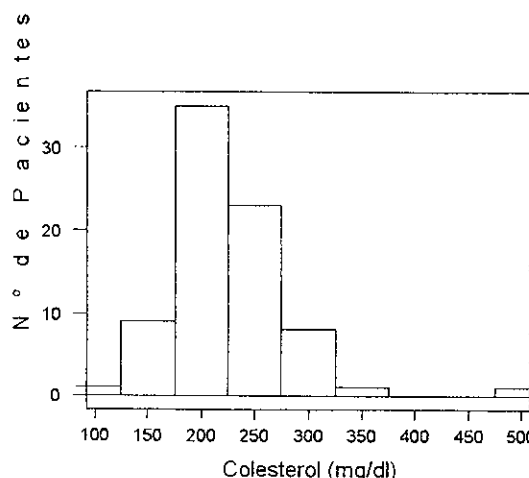


Figura 3.2 : Histograma para o colesterol de 80 pacientes do Estudo de Framingham

Para construir um histograma temos de escolher classes de tamanho apropriado e contar o número de elementos em cada uma das classes. Estas tarefas, embora simples, são trabalhosas se o conjunto de dados é grande. Por isto histogramas são, hoje, construídos através do uso de programas de computadores específicos.

4. VALORES TÍPICOS DE UM CONJUNTO DE DADOS

Freqüentemente precisamos sintetizar um conjunto de dados através de um único número que identifique o centro de sua distribuição. Para isto a **média** ou a **mediana** são, em geral, escolhidas.

4.1 Média ($\bar{y}$)

É obtida somando todos os valores e dividindo o total pelo número de observações (n). A média é uma boa medida para dados de distribuição simétrica. Para exemplificar os cálculos vamos utilizar a idade de pacientes vítimas de IAM atendidos durante um mês em um CTI: 59, 55, 60, 33, 58, 59, 61 ($n = 7$)

A média será:

$$\bar{y} = \frac{59 + 55 + 60 + 33 + 58 + 59 + 61}{7} = \frac{385}{7} = 55 \text{ anos}$$

4.2 Mediana ($\tilde{y}$)

Se n é ímpar, a mediana é o valor que divide o conjunto de dados em dois grupos de igual tamanho. No exemplo acima, após ordenar os dados (33, 55, 58, 59, 59, 60, 61) observa-se que a mediana é 59 anos. Se n é par a mediana será a média aritmética dos dois valores centrais. A mediana de (54, 55, 58, 62) é 56,5.

A mediana sofre pouca influência de valores extremos (i.e. muito maiores ou menores que os demais). Isto a torna a medida de localização preferida em situações como a do exemplo, onde um valor relativamente baixo (33 anos) influenciou a média de idade dos pacientes. Observe que à exceção do valor mínimo, todas as outras observações eram iguais ou superiores à média.

O cálculo da mediana exige a ordenação dos dados tarefa que, se feita manualmente, pode envolver trabalho considerável, principalmente, se n for muito grande.

5. VARIABILIDADE

Quase nunca uma medida de localização é suficiente para descrever, de modo satisfatório, um conjunto de dados. Não basta saber o valor em torno do qual os dados se concentram; é preciso conhecer também quais são os valores mais frequentes e o grau de agregação, ou seja, definir e usar medidas da dispersão dos dados.

5.1 Valores mínimo, máximo e percentis

O tempo de estada, dos residentes de asilos em um município (FIG.3), não é adequadamente descrito pelo simples cálculo da média - 70 meses - ou da mediana - 42 meses. Isto porque a discrepância entre os dois valores sugere a existência de residentes com tempo de estada muito diferente dos demais. Neste caso é útil mencionar também os valores mínimo (0 meses) e máximo (450 meses), que confirmam a presença de valores extremos à direita.

Um método mais completo de descrever a distribuição é identificar os valores, precedidos por 25% e por 75% das observações: o percentil de ordem 25 (P_{25} ou primeiro quartil) e o percentil de ordem 75 (P_{75} ou terceiro quartil). Estas medidas permitem o cálculo do intervalo interquartilico ($P_{25} - P_{75}$), cujo centro é a mediana (ou P_{50}) e que abrange metade das observações. No caso do exemplo, o intervalo interquartilico é delimitado pelos valores 15 e 100 meses. Fica claro o tipo de distribuição dos residentes: um quarto reside há pouco mais de

um ano, metade há menos de 3,5 anos e _ há menos de 8,5 anos. O residente com 45 anos de estada claramente representa uma exceção.

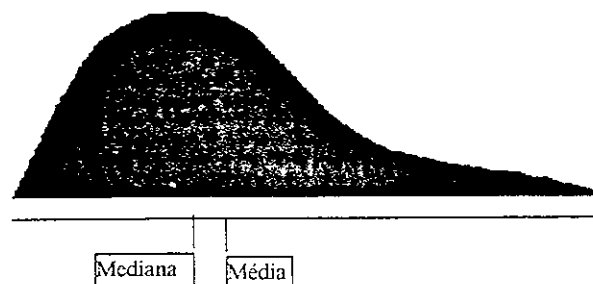


Figura 3. Distribuição dos residentes de asilos de um município por tempo de estada.

5.2 Desvio padrão

É intuitivo que uma boa medida de dispersão deve depender dos desvios em relação à média:

$$y_i - \bar{y}$$

A média destes desvios, não pode ser usada como medida de dispersão dos dados pois sua soma é sempre zero. Ou seja, os desvios negativos e os positivos se compensam. Usa-se então a média dos quadrados dos desvios como medida de dispersão. É a **variância** dos dados, usualmente representada por s^2 .

$$s^2 = \sum \frac{(y_i - \bar{y})^2}{n - 1} \quad (5.1)$$

Na prática, a raiz quadrada da variância, chamada de **desvio padrão**, e representado por s , é a medida de dispersão utilizada.

Muitos autores definem s^2 usando n como denominador na fórmula (5.1). Esta opção é igualmente válida. O importante é ser consistente, usando sempre uma mesma definição, dentro de um mesmo trabalho. Hoje, o desvio padrão é calculado através de calculadoras ou de programas computacionais.

Na literatura médica, o desvio padrão é, em geral, citado após a média (e.g. pressão média da artéria pulmonar [PMAP]: 14 ± 2 mm Hg). Quando a distribuição das observações é aproximadamente simétrica, grosseiramente do formato de um sino, o que frequentemente ocorre com as variáveis biológicas, o desvio padrão é bastante útil. Neste caso o intervalo compreendido pela média ± 1 desvio padrão engloba cerca de 2/3 das observações. Já o intervalo compreen-

dido pela média ± 2 desvios padrão engloba cerca de 95% das observações, e é freqüentemente empregado como parâmetro de normalidade (e.g. intervalo de normalidade da PMAP: 10-18 mm Hg).

Como o próprio nome sugere, o desvio padrão é a unidade segundo a qual os desvios em relação à média devem ser comparados.

6. COEFICIENTE DE VARIAÇÃO

Por vezes é conveniente exprimir a dispersão em termos relativos. Um desvio padrão de 10 pode ser insignificante se a observação típica for 10.000, mas será um valor bastante significativo para **um conjunto de dados, cuja observação típica é 100**.

Obtém-se um índice relativo de dispersão comparando-se o desvio padrão com a média. É o coeficiente de variação definido por

$$CV = \frac{S}{\bar{y}}$$

Este índice não tem uma dimensão específica e é comumente expresso em %. Sua utilidade é fornecer uma medida para a homogeneidade do conjunto de dados. Quanto menor o coeficiente de variação, mais homogêneo é o conjunto de dados, como descrito no exemplo abaixo:

Em um grupo de estudantes de medicina obteve-se, ao medir o colesterol, a média de 205 mg/dl e um desvio padrão de 22 mg/dl. Para um grupo de médicos, entretanto, a média obtida foi de 244 mg/dl e desvio padrão de 45 mg/dl. O grupo de médicos, mais velho, apresenta não só média mais alta como também maior variabilidade em torno da média. O coeficiente de variação capta esta diferença. Neste caso temos $cv = 10,73\%$ para os estudantes e $18,44\%$ para os médicos.

7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

PENNA, F. *Teor de gordura fecal em crianças normais menores de 11 anos*. São Paulo, 1984, 55p. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina.