

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA**

Anderson José de Melo e Silva

**ESTUDO DE RISCO CARDIOVASCULAR: UMA PROPOSTA DE USO DA
MIELOPEROXIDASE SÉRICA E AVALIAÇÃO DE PRESSÃO
INTRACRANIANA**

PONTA GROSSA

2016

Anderson José de Melo e Silva

**ESTUDO DE RISCO CARDIOVASCULAR: UMA PROPOSTA DE USO DA
MIELOPEROXIDASE SÉRICA E AVALIAÇÃO DE PRESSÃO
INTRACRANIANA**

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre no Curso de Pós Graduação em Ciências Biomédicas, Área de Concentração Fisiologia e Fisiopatologia, Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Jose Carlos Rebugio. Velloso.

Co-orientador: Prof. Dr. Júlio Cesar Miné.

PONTA GROSSA

2016

Ficha Catalográfica
Elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação BICEN/UEPG

M527 Melo e Silva, Anderson José de
 Estudo de risco cardiovascular: uma proposta de uso da mieloperoxidase sérica e avaliação de pressão intracraniana/ Anderson José de Melo e Silva. Ponta Grossa, 2016.
 66f.

 Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas - Área de Concentração: Fisiologia e Fisiopatologia), Universidade Estadual de Ponta Grossa.
 Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso.
 Coorientador: Prof. Dr. Julio Cesar Miné.

 1.Pressão intracraniana. 2.Infarto agudo de miocárdio. 3.Biomarcadores cardíacos. I.Velloso, José Carlos Rebuglio. II. Miné, Julio Cesar. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Mestrado em Ciências Biomédicas. IV. T.

CDD: 616.1



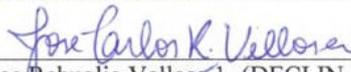
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NÍVEL DE MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FISILOGIA E FISIOPATOLOGIA, NÚMERO DA ATA 10/2016, DO MESTRANDO ANDERSON JOSÉ DE MELO E SILVA REALIZADO NO DIA 06 DE OUTUBRO DE 2016, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

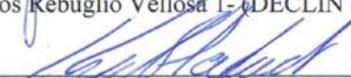
Aos seis dias de outubro de dois mil e dezesseis, às 14hs30min na sala 115, Bloco M, da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) em seção pública sob a presidência do **Professor Dr. José Carlos Rebuglio Velloso** reuniu-se a Banca Examinadora de defesa da Dissertação de Mestrado em Ciências Biomédicas do mestrando **Anderson José de Melo e Silva** na linha de pesquisa; Fisiologia do Metabolismo e do Sistema Imune, constituída pelos demais Doutores (membros titulares): **Professora Dra. Kátia Sabrina Paludo (UEPG/PR)** e **Professor Dr. Marcelo Tadeu Marin (UNESP/SP)**. Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e ao candidato das normas que regem a defesa da dissertação de Mestrado e definiu - se a ordem a ser seguida pelos examinadores para arguição. O título da dissertação avaliada foi: **“Análise de Pressão intracraniana (PIC) Associado à Avaliação Laboratorial de Indivíduos com Elevação Sérica de Creatina Fosfoquinase: Uma Avaliação de Risco Cardiovascular”**. Encerrado a defesa, e após reunião, a banca comunicou o resultado final da avaliação da dissertação como APROVADO considerado requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas. O aluno deverá entregar, no prazo estipulado no item 8 da IN 01/2015, referente a defesa de dissertação do programa com as modificações sugeridas pelos membros da banca examinadora. Para a obtenção do título de mestre, o aluno terá até 6 meses, após a data da defesa da sua dissertação, para apresentar ao colegiado a carta de submissão do seu artigo em revista indexada no estrato mínimo B3 dentre os periódicos indicados pela área de Ciências Biológicas II vigente. Nada mais havendo a ser tratado, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

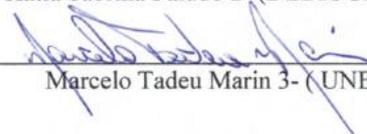
Observações (se necessário): melhora expressiva em relação à qualificação; necessária alteração de título

Alteração de título: sim Não

Novo título: Estudo de Risco Cardiovascular: uma proposta de uso de meliponídeos sérica e avaliação de pressão intracraniana


José Carlos Rebuglio Velloso 1- (DECLIN - UEPG)- Presidente


Kátia Sabrina Paludo 2- (DEBIOGEN - UEPG) – Titular


Marcelo Tadeu Marin 3- (UNESP- SP) – Titular

Ponta Grossa, 06 de Outubro de 2016.

*Dedico este trabalho àquela que foi
e sempre será a LUZ de minha Vida:
minha Mãe, Maria de Melo e Silva,
Que fez de seu amor,
a maior herança que carrego em meu ser!*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS, por tudo aquilo que pude até o dia hoje vivenciar, sempre embasado no caminho da Luz e do Amor, bem como com o dom do discernimento para reconhecer aquilo que devo buscar como fonte inspiradora do Bem.

Aos meus Pais, Aristóbulo de Melo e Silva e Maria de Melo e Silva, que me restituíram a vida, quando podia não tê-la hoje, e sempre me incentivando, plantaram a semente do amor e da humildade.

Ao meu orientador e, acima de tudo, amigo, Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso, que me acolheu de braços abertos, acreditou e nunca desistiu de minha pessoa, mesmo quando tudo e todos assim o faziam. Meu muito obrigado por me orientar não apenas no trabalho científico, mas sim na vida!!!

Ao Prof. Dr. Gustavo Henrique Frigieri Vilela, que auxiliou na análise dos dados , e que soube compreender todas adversidades acontecidas ao longo deste trabalho. Muito Obrigado!

A minha amiga-irmã, Profa. Dra. Cilene da Silva Gomes Ribeiro, que mais que uma amiga, mas uma irmã, sempre se fez presente, em bons e maus momentos, e nunca desistiu nem desacreditou deste amigo!

Aos amigos e colegas de Mestrado Caroline Belló, Daniel Silveira, Jéssica Fontoura e Cristiane Rickli Barbosa, que sempre estiveram ao meu lado!

A Profa. e amiga, MSc. Danielle Cristyane Kalva Borato, pela ajuda e disposição concedida neste trabalho.

A Secretaria Municipal de Saúde, a direção e o corpo clínico do Pronto Socorro Municipal, e a equipe de trabalho do laboratório de análises clínicas do Pronto Socorro Municipal, que colaboraram para o desenvolvimento desta obra.

A todos os pacientes bem como seus familiares, que em seu momento de dor e angústia, não se negaram a participar como voluntários desta pesquisa, meu muito obrigado! Sem vocês, nada seria possível!!!

Ao Prof. Alceu Toledo Junior, pela gentileza e amizade que cedeu gentilmente de seu tempo e materiais de seu laboratório, para colaborar com esta pesquisa.

Aos médicos Pedro Ricardo Sousa Compasso, Acácio Politta, Eduardo de Carvalho Martins, Guilherme Azevedo Lopes de Andrade, Mateus Eduardo Rugilo Rosa, Rafael de Castro e Souza Pires, Claudia Fernanda Cesto, Carlos Tássio Rosa de Lima Silva, Francisco Raevan Carvalho Santos, pela paciência e participação na busca ativa de pacientes, meu muito obrigado!

Aos médicos Magno Zanellatto, Marcelo Ferraz de Freitas, bem como toda a equipe da Cardiologia/Cirurgia Cardíaca e UTI coronariana, que gentilmente me abriram as portas do Hospital Bom Jesus para auxiliar na pesquisa, meus mais sinceros agradecimentos!!!

*A vida somente vale a pena ser vivida
quando lançamos nossos olhos no outro,
e vemos em seu coração, o abrigo de nossa morada!*
(Anderson José de Melo e Silva)

RESUMO

A Síndrome Coronariana Aguda (SCA) define uma gama de alterações clínicas que são compatíveis com um quadro de isquemia miocárdica, acarretando na morte de células do tecido miocárdico devido ao déficit funcional do fluxo sanguíneo, caracterizando o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). O IAM pode se revelar através de dados clínicos que são reforçados pelo eletrocardiograma (ECG), exames de imagem e ainda a pesquisa de marcadores bioquímicos (biomarcadores), tais como Creatinafosfoquinase (CK), sua isoenzima fração MB (CK-MB), troponina e novos biomarcadores ainda não inclusos na rotina laboratorial, tais como mieloperoxidase (MPO). Além de novos marcadores laboratoriais a ciência permite o desenvolvimento de novas tecnologias para avaliação clínica dos pacientes, proporcionando novas informações e menor risco, tais como a avaliação não invasiva da pressão intracraniana (PIC). O presente trabalho justifica-se pela necessidade de se prever intercorrências com maior antecedência em pacientes com suspeita de IAM, assim como em avaliá-los quanto ao diagnóstico e prognóstico do evento em questão. Desta forma, buscou-se estudar pacientes com suspeita de SCA/IAM quanto ao risco cardiovascular e possível alteração de PIC por meio biomarcadores tradicionais, marcadores mais atuais ("padrão ouro") e novos biomarcadores e nova tecnologia de acompanhamento da PIC. Para tanto, de uma população de 20 pacientes, escolhidos aleatoriamente quanto ao gênero e idade, separou-se em dois grupos: CK-MB \geq 25 UI (n=6) e CK-MB< 25 UI (n=14), os quais foram submetidos à aferição de PIC e PAS, além de dosagens bioquímicas e hematológicas, bem como biomarcadores cardíacos. Como resultado, observou-se correlação de significância clínica entre os valores de creatinafosfoquinase fração MB (CK-MB) e hemoglobina glicada (HgbA1C). A partir destes dados, passou-se ao estudo de dois casos clínicos em que foram selecionados dois pacientes. Foi observado que, mesmo com alterações de CK-MB, troponinas e Mieloperoxidase (comparando-se a valores de referência da prática laboratorial para os marcadores tradicionais e "padrão ouro" e valor de MPO considerado normal em literatura especializada), constatou-se não haver manifestações que permitissem observar redução da complacência cerebral, quando as ondas P2 se dão maiores que ondas P1 e, portanto, não foram identificadas alterações de PIC para os pacientes nas condições estudadas. Com isso, concluiu-se que, mesmo não havendo demonstração de alteração de PIC neste trabalho, não se pode excluir o valor de sua inclusão na avaliação clínica, dado que vieses como universo amostral, bem como o momento da coleta da PIC e ou uso de medicação no momento da admissão hospitalar, podem ter contribuído para o não-registro de alterações da PIC, mesmo em casos que os pacientes tiveram uma evolução desfavorável do quadro clínico.

Palavras-chave: pressão intracraniana. Infarto agudo de miocárdio. biomarcadores cardíacos.

ABSTRACT

The Acute Coronary Syndrome (ACS) defines a range of clinical changes that are compatible with myocardial ischemia, resulting in the death of myocardial cells due functional deficit of blood flow, characterizing the acute myocardial infarction (AMI). The AMI is evidenced through clinical data that are reinforced by electrocardiogram (ECG), imaging and even the biochemical markers (biomarkers) evaluation, such as serum creatine phosphokinase (CK), its isoenzyme MB fraction (CK-MB), troponin and new biomarkers not yet included in routine laboratory tests, such as myeloperoxidase (MPO). In addition to new laboratory markers, science allows the development of new technologies for clinical assessment of patients, providing new information and less risk, such as non-invasive evaluation of intracranial pressure (ICP). This study is justified by the need to predict earlier the complications in patients with suspected AMI, as well as evaluate them as to the diagnosis and prognosis of the event in question. Thus, we sought to study patients with suspected ACS/AMI about the cardiovascular risk and possible PIC change through traditional biomarkers, most current markers ("gold standard") and new biomarkers and new ICP monitoring technology. Therefore, from a population of 20 patients, randomly selected according to gender and age, separated into two groups: CK-MB \geq 25 IU (n = 6) and CK-MB<25 IU (n = 14), which were submitted to measurement of PIC and PAS, as well as biochemical and hematological measurements, and specific cardiac biomarkers. As a result, there was correlation of clinical significance between the values of creatine kinase MB fraction (CK-MB) and glycated hemoglobin (HGBA1C). From these data, it started to study two cases that were selected two patients. It was observed that even with changes of CK-MB, troponin and myeloperoxidase (compared to laboratory practice reference values for traditional markers and "gold standard" and MPO value considered normal in the literature), it was found not manifestations that have allowed to observe reduction of cerebral compliance, where the waves P2 are larger than P1, and therefore, there were no PIC changes identified for patients under the conditions studied. Thus, it was concluded that, even without demonstration of PIC change in this work, it is not possible to exclude the value of its inclusion in the clinical evaluation, considering that biases, like the sample universe and the time of collection of PIC or the use of medication at the admission time on hospital, may have contributed to the non-registration of changes in ICP, even in cases where patients had an unfavorable evolution of the clinical picture.

KEY-WORDS: intracranial pressure, acute myocardial infarction, cardiac biomarkers.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1-** Biomarcadores associados aos vários processos fisiopatológicos associados com infarto agudo de miocárdio1
- Figura 2-** Biomarcadores utilizados e avaliação de infarto agudo de miocárdio e suas características moleculares, cinética, sensibilidade e especificidade.....4
- Figura 3-** Monitoramento da Pressão Intracraniana de forma não invasiva1
- Figura 4 -** Onda de PIC demonstrando complacência cerebral normal e uma complacência cerebral com P2 superior a P14
- Figura 5-** Arvore de Classificação de Voluntários/Pacientes da pesquisa com critérios de subdivisão segundo os parâmetros de CK e CK-MB1
- Figura 6-** Gráfico de distribuição de MPO (mieloperoxidase) nos grupos estudados de CK-MB < 25 e CK-MB ≥ 25 UI/L4
- Figura 7-**Gráfico da PIC do Paciente 1 – grupo 11
- Figura 8-**Gráfico da PIC do Paciente 3 – grupo 21
- Figura 9-**Gráfico da PIC do Paciente 2 – grupo 21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características Clínicas e Laboratoriais dos grupos estudados (tabela geral)1

Tabela 2- Características Clínicas e Laboratoriais de alguns pacientes dos grupos estudados4

Tabela 3- Marcadores de Risco Cardiovascular e Infarto Agudo de Miocárdio para alguns pacientes dos grupos estudados1

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

<	Menor que
%	por cento
≥	Maior ou igual a
®	Marca registrada
°C	graus Celsius
µg	Microgramas
1/3	Um terço
2/3	Dois terços
ALT	Alanina Transaminase/Transferase
AST	Aspartato Transaminase/Transferase
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CK	Creatinofosfoquinase
CK-MB	Creatinofosfoquinase fração MB
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DCV	Doença Cardiovascular
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
ECG	Eletrocardiograma
EUA	Estados Unidos da América
HDL-col	Lipoproteína de alta densidade - colesterol
HgbA1C	Hemoglobina Glicada
HMDAP	Hospital Municipal Dr Amadeu Puppi
IAM	Infarto Agudo de Miocárdio
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular tipo um
IL-10	Interleucina dez
IL-6	Interleucina seis
kD	Kilodalton
L	Litro
LDH	Desidrogenase Láctica
LDL-col	Lipoproteína de baixa densidade - colesterol
mL	mililitro

mmHg	Milímetros de Mercúrio
MPO	Mieloperoxidase
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
P1	“pê” um
P2	“pê” dois
P3	“pê” três
PAS	Pressão Arterial Sistêmica
PCR	Proteína C Reativa
PCRus	Proteína C Reativa ultrasensível
PIC	Pressão Intracraniana
PIGF	Fator de crescimento placentário
POP´s	Procedimentos Operacionais Padrão
PSM	Pronto Socorro Municipal
SC	Síndrome Coronariana
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase Glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico-pirúvica
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
U	Unidades
UEPG	Universidade Estadual de Ponta Grossa
UI	Unidades internacionais
USA	United States of the America
USP	Universidade de São Paulo
VCAM-1	Molécula de adesão vascular tipo um
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS E INFARTO AGUDO DE MIOCÁRDIO	16
2.1.1 CONCEITOS E CARACTERIZAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES	16
2.1.2 BIOMARCADORES CARDÍACOS	18
2.1.3 CREATINOFOSFOQUINASE, TROPONINAS E MIOGLOBINA	21
2.1.4 PROTEINA C REATIVA ULTRASSENSÍVEL.....	22
2.1.5 MIELOPEROXIDASE	23
2.2 PRESSÃO INTRACRANIANA E SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS	25
2.2.1 DOCTRINA MONRO-KELLIE E MENSURAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA.....	25
2.2.2 MÉTODO DE MONITORAMENTO DA PRESSÃO INTRACRANIANA ...	26
3 JUSTIFICATIVA	29
4 OBJETIVOS	30
4.1 GERAL	30
4.2 ESPECÍFICOS	30
5 MATERIAL E MÉTODOS /PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	31
5.1 ASPECTOS ÉTICOS	31
5.2 SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIOS.....	31
5.3 ANÁLISES LABORATORIAIS	33
5.3.1 COLETA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS	33
5.3.2 Análise De Parâmetros Bioquímicos, Imunobioquímicos e Hematológicos..	34
5.3.3 Determinação da Pressão Intracraniana e da Pressão Arterial Sistêmica....	34

5.4 TRATAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
6 RESULTADOS E DISCUSSÕES	36
6.1 COMPARAÇÕES DOS GRUPOS ESTUDADOS	36
6.2 ESTUDOS DE CASOS	40
7 CONCLUSÕES	48
8 REFERÊNCIAS	49
ANEXO 1-TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	56
ANEXO 2- ROTEIRO DA ENTREVISTA.....	57
ANEXO 3- PROTOCOLO DE PESQUISA	59
ANEXO OUTROS: AUTORIZAÇÕES E PARECERES	61
ANEXO 4 - CARTA DE AUTORIZAÇÃO DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE	61
ANEXO 5- CARTA DE AUTORIZAÇÃO DO LABORATÓRIO	62
ANEXO 6- CARTA DE AUTORIZAÇÃO DA DIREÇÃO DO PRONTO SOCORRO MUNICIPAL	63
ANEXO 7- TERMOS DE RESPONSABILIDADE	64
ANEXO 8- PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA	67

INTRODUÇÃO

A qualidade de vida do ser humano é determinada pelas condições que o cercam e o meio ao qual este se encontra inserido; segundo a Organização Mundial da Saúde - OMS (1948), organismo sanitário internacional integrante da Organização das Nações Unidas - ONU, fundado em 1948 e que define saúde como “estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não somente a ausência de enfermidade ou invalidez”. A referência à ausência de enfermidade ou invalidez é componente essencial deste conceito de saúde e dele não deve ser separado (SÁ JUNIOR, 2004).

Segundo a Constituição Federal Brasileira (1988), a saúde é dada como direito social (art.6º) e direito de todo cidadão e dever do Estado (art. 196) onde as políticas sociais e econômicas devem visar redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário à ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação”(art.196).

Devido a fatores do meio em que se convive e condições estressoras associadas à má alimentação, desenvolvem-se uma série de mudanças metabólicas, que acabam por conduzir em alterações orgânicas que permitem desencadear disfunções cardiocirculatórias. Fatores esses como ingestão inadequada de nutrientes, uso de elementos lícitos de drogadição como álcool e tabaco, são elementos que corroboram para favorecer as alterações do estado de saúde do indivíduo (DONABENDIAN, 1988, HAYASHI et al, 2009).

Com isso, a aparição de Síndromes Coronarianas Agudas (SCA) se fazem presentes como uma das manifestações mais comuns pela somatória dos hábitos alimentares e diários, associados aos efeitos adrenérgicos do estresse (HAYASHI et al, 2009).

A cada dia, a avaliação de pacientes com suspeita de SCA é uma das necessidades mais prementes na abordagem de pacientes que chegam até unidades hospitalares de emergência com dor torácica. Informações, tais como história clínica, eletrocardiograma seriado e precoce são insuficientes para analisar isoladamente a possibilidade de lesão miocárdica e, dessa forma, exigem-se marcadores séricos de lesões miocárdicas como peças-chave para

identificação dos casos de risco, bem como, para direcionar a terapêutica inicial dos processos relacionados à SCA (FURTADO & POLANCZYK, 2006).

Uma das grandes preocupações das SCA é a possibilidade de um Infarto Agudo de Miocárdio e possíveis complicações oriundas das alterações pressóricas, como, por exemplo, danos no sistema nervoso central por meio de acidentes vasculares encefálicos - AVE (SCHER & RIBEIRO, 2007).

Com isso, a avaliação de dados, que possam se somar para cercar o paciente de cuidados visando uma menor chance de comorbidades após uma SCA, poderia incluir alguns processos inovadores, como por exemplo, a avaliação da pressão intracraniana (PIC), procedimento facilitado devido um método não invasivo para sua aferição (MORGADO, 2011; MASCARENHAS et al., 2012).

Considerando-se as informações apresentadas, este trabalho utilizou-se de avaliações bioquímico-laboratoriais, associado à avaliações clínicas, para constituir uma população de estudo de pacientes com elevação de marcadores laboratoriais bioquímicos (creatinofosfoquinase, creatino fosfoquinase MB, troponinas), buscando inserir outros parâmetros de avaliação bioquímica (mieloperoxidase) e clínica (monitoração de PIC, de forma não invasiva) afim de estudar suas aplicabilidades na avaliação e monitorização de pacientes portadores de SCA.

2 REVISÃO BIBLIOGRAFICA

2.1 SINDROMES CORONARIANAS AGUDAS E INFARTO AGUDO DE MIOCÁRDIO

2.1.1 CONCEITOS E CARACTERIZAÇÃO DE MANIFESTAÇÕES

A SCA define uma gama de alterações clínicas compatíveis com um quadro de isquemia miocárdica aguda, que, no Brasil, corresponde 90.644 óbitos elencados no ano de 2006 - sendo o estado do Rio Grande do Sul aquele que possui maior índice de incidência de mortalidade específica, perfazendo um total de 70,2 óbitos para cada 100.000 habitantes - e de 85.346 óbitos no Brasil em 2014, segundo as informações do Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM, via DATASUS - sendo que a região sul fez um total de 13.128 desses óbitos (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Além disso, soma-se o fato de que a taxa de mortalidade mundial relacionada à doença isquêmica cardíaca perfaz 7,2 milhões de óbitos/ano (LOPEZ & MATHEUS, 2006).

Em 1999, o Hospital das Clínicas de Porto Alegre observou que 34% dos pacientes atendidos na sala de emergência apresentavam queixas cardiológicas e, destes 21% tinham queixa principal como dor torácica, característica que evidenciaria um IAM, porém apenas 37% deste grupo (aproximadamente 12,6% dos pacientes que deram entrada) tiveram diagnóstico estabelecido como uma SCA (THYGENSEN et al., 2013).

O Infarto Agudo de Miocárdio (IAM) se define como a morte de células do tecido miocárdico devido a um déficit funcional do fluxo sanguíneo, ocasionado por uma isquemia prolongada. Uma vez havendo a isquemia miocárdica, a morte histológica ocorre tempos depois desse processo, sendo que, a partir de 20 minutos pós-evento isquêmico pode-se ter quadros necróticos irreversíveis e de grande monta. A necrose completa das células miocárdicas em risco requer cerca de 2- 4 hs ou mais do processo isquêmico, em dependência se há a presença de circulação colateral à zona isquêmica,

bem como pela sensibilidade dos miócitos à isquemia, o condicionamento prévio dessas células e também a demanda bioquímica individual de Oxigênio e nutrientes (LOPEZ-SENDÓN & SÁ, 2001). Em média, o processo pode resultar em 5 a 6 semanas para recuperação tecidual pós-isquemia, onde a reperfusão tecidual pode alterar a aparência tecidual tanto macro como microscopicamente.

Com isso, o IAM pode se revelar através de dados clínicos que são reforçados pelo eletrocardiograma (ECG), exames de imagem e ainda a pesquisa de marcadores bioquímicos (biomarcadores) que se juntaram a avaliação do quadro para que se faça a configuração do processo patológico ora envolvido (LOPEZ-SENDÓN & SÁ, 2001).

Até o ano 2000, considerava-se como definição de IAM a partir de sintomas do paciente associados à anormalidades do ECG e de enzimas cardíacas. Contudo, o desenvolvimento de biomarcadores cardíacos com maior especificidade e cada vez mais sensíveis, além de técnicas de imagens mais aprimoradas, permitiram detectar áreas muito pequenas de necrose e ou lesão miocárdica de forma mais segura (THYGENSEN et al., 2013).

Segundo a *European Society of Cardiology*, em colaboração ao *American College of Cardiology*, novos parâmetros foram estabelecidos para definições de quadros de IAM, modificando-se então os critérios epidemiológicos anteriores, para se gerar inclusão de novas medidas (THYGENSEN et al., 2013).

Assim, a medida dada por esse grupo de estudos estabeleceu que a alteração das ondas de ECG seriado, com a visualização de novas ondas Q (ou mesmo alterações no segmento ST), quando o paciente reportar sintomas ou não, serve como base quando o IAM já se estabeleceu. Porém, em quadros agudos, sejam eles recentes ou em evolução, o paciente deverá apresentar elevação e redução progressiva de biomarcadores como Troponinas e/ou enzima Creatinofosfoquinase (CK) e sua isoenzima CK- fração MB (CK-MB), como marcadores biológicos de necrose miocárdica, desde que acompanhados de sintomas clínicos de isquemia, onde a aparição de novas ondas eletrocardiográficas, como as do tipo Q e/ou mudanças nos segmentos ST, com aumento ou redução destes segmentos (CAVALCANTI et al., 1998, CENTEMERO et al., 2004).

A classificação de IAM, segundo Furtado e colaboradores (2006) e Thyngensen e colaboradores (2013) pode ser dada através da análise das ondas de ECG, através de seus segmentos ST e/ou pela aparição de ondas Q, quando se podem observar as seguintes subclassificações:

a) IAM espontâneo (ou do tipo 1), que se desencadeia pela ruptura, fissuração, dissecação ou erosão de uma placa ateromatosa, com a presença de trombos intraluminais em artérias coronarianas ;

b) IAM secundário ao desequilíbrio isquêmico (ou tipo 2), situação em que há episódios de vasoespasmo ou disfunção endotelial, onde essa instabilidade vascular contribui para uma redução da demanda miocárdica de oxigênio, onde nesse processo estão envolvidas catecolaminas endógenas e ou exógenas circulantes ;

c) Morte cardíaca devido IAM (ou tipo 3), grupo de pacientes infartados onde se tem alterações isquêmicas miocárdicas acompanhadas de alterações de ECG ou mesmo um bloqueio do ramo esquerdo do feixe de Hiss, onde, nestes casos, não há tempo suficiente para liberação de biomarcadores disponíveis á corrente circulatória;

d) IAM associados à processos de revascularização (tipos 4 e 5), onde o:

- tipo 4: refere-se a intervenção coronariana percutânea (como o uso de “*stents*” ou manejos pericirúrgicos que acabam por resultar em reestenose vascular);

- tipo 5 esta relacionado às cirurgias de revascularização aortocoronárias

2.1.2 BIOMARCADORES CARDÍACOS

Biomarcadores são elementos bioquímicos mensuráveis e quantificáveis considerados como parametros biológicos que servem como índices para a saúde e condições fisiológicas de um indivíduo, visando seu uso em avaliações de risco de doença e/ou diagnóstico (CHAN, 2010; BIOLOGICAL MARKERS, 2011). Um bom biomarcador é algo facilmente mensurável, podendo ser utilizado como um marcador específico para a doença em pesquisa e os seus agravantes (VASAN, 2006).

Com isso, os biomarcadores cardíacos permitem o diagnóstico de SCA e/ou IAM através da detecção de elevação ou redução de índices como as troponinas ou enzimas cardíacas (pelo menos um valor acima do percentil 99

do limite de referência superior), associados à presença de um dos sintomas de isquemia, eletrocardiograma (ECG) alterado por efeitos isquêmicos, novas ondas Q patológicas ou outras formas de evidência de perda funcional de miocárdio viável (VASAN, 2006; CHAN, 2010; BIOLOGICAL MARKERS, 2011).

Em quadros agudos de síndromes coronarianas (SC), sejam eles recentes ou em evolução, o paciente deverá apresentar elevação e redução progressivas de biomarcadores como Troponinas e/ou enzima Creatinofosfoquinase (CK) - e sua isoenzima, fração MB (CK-MB) - e marcadores biológicos de necrose miocárdica, desde que acompanhados de sintomas clínicos de isquemia, onde a aparição de novas ondas eletrocardiográficas, como as do tipo Q e/ou mudanças nos segmentos ST, com aumento ou redução destes segmentos (CAVALCANTI et al., 1998, CENTEMERO et al., 2004).

Os biomarcadores cardíacos podem ser classificados e diferenciados como (VASAN, 2006; CHAN, 2010; SILVA & MORESCO, 2011):

- biomarcadores **de necrose**;
- biomarcadores **inflamatórios de desestabilização de placa ateromatosa**;
- biomarcadores **de isquemia**;
- biomarcadores **de disfunção cardíaca**.

São **biomarcadores de necrose**, a enzima creatinoquinase (CK e suas isoenzimas tipo fração MB), as troponinas cardíacas (em especial troponinas I e T) e a mioglobina.

Os **biomarcadores inflamatórios e de desestabilização de placa ateromatosa** compreendem a Proteína C Reativa, as citocinas (IL-6, IL-10, TNF- α), as enzimas mieloperoxidase e metaloproteinases, o fator de crescimento placentário (PIGF), as moléculas de adesão vascular tipo 1 (VCAM-1), moléculas de adesão intercelular tipo 1 (ICAM-1) e selectina E, além do dímero D (produto de degradação de fibrina), e ainda, em casos específicos, a proteína placentária A e o ligante solúvel do CD-40.

Dentre os **biomarcadores de isquemia**, estão os ácidos graxos de cadeia carbônica longa não esterificada, principal fonte metabólica de contratilidade de miócito cardíaco, responsável de 2/3 de energia do ATP

dessas células (uma vez que apenas 1/3 de energia para essas células provem da glicose); e ainda, a albumina modificada pela isquemia que esta associada ao produto da modificação conformacional da região N-terminal da albumina provocada pela isquemia e de processo de refluxo de espécies reativas de oxigênio.

Por fim, como **biomarcadores de deficiência cardíaca** tem-se o peptídeo natriurético B, que hoje pode ser considerado como elemento de prognóstico marcador de pós-lesão miocárdio (SILVA; MORESCO, 2011).

A **figura 1** resume as possibilidades de biomarcadores cardíacos, de acordo com os mais variados processos fisiopatológicos.

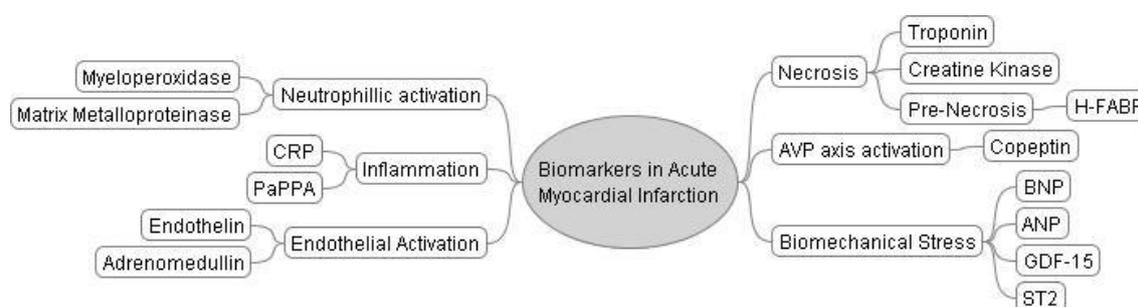


Figura 1- Biomarcadores associados com vários processos fisiopatológicos associados com infarto agudo do miocárdio. (extraído de Chan and Ng *BMC Medicine* 2010, **8**:34 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/34>. Acesso em 29 de setembro de 2016.)

Danese e Montagnana (2016), através de uma revisão histórica da evolução dos biomarcadores, estabelecem as características peculiares de cada molécula, segundo a **figura 2**:

Biomarker	First assay development, year	Molecular weight, Da	Kinetics			Sensitivity for myocyte necrosis	Specificity for myocyte necrosis
			First detection, hours	Maximum value, hours	Return to normal values, days		
AST	1954	105,000	3–4	15–28	5	++	+
LDH	1955	140,000	5–10	60–144	12	++	+
CK total enzyme activity	1960	83,000	3–9	10–20	3	++	+
CK-MB activity	1972	83,000	3–8	10–20	3	++	++
Myoglobin	1978	17,800	1–3	4–7	1–1.5	+++	+
CK-MB mass	1985	83,000	3–12	12–18	2–3	+++	+++
cTnl	1987	23,900	3–7	10–20	10	++++	++++
cTnT	1989	37,000	3–8	15–120	14	++++	++++

AST, aspartate aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; CK, creatine kinase; CK-MB, creatine kinase MB isoenzyme; cTnl, cardiac troponin I; cTnT, cardiac troponin T.

Figura 2- Biomarcadores utilizados em Avaliação de Infarto Agudo de Miocárdio e suas características moleculares, cinética, sensibilidade e especificidade. (DANESE e MONTAGNANA, 2016).

Embasados nessas propostas, Cavalcanti e colaboradores (1998), por meio de estudos observacionais, demonstraram sensibilidade de 33% para CK, 22% para a CKMB e 61% para amióglobina, e altos índices de especificidade, respectivamente, 85%, 96% e 98%, para pacientes recém-admitidos, em sala de emergência especializada com dor torácica típica, há mais de 20 minutos, com alterações eletrocardiográficas compatíveis com necrose (onda Q e/ou alteração do segmento ST) e/ou com elevações tardias de CK e CK- MB, (CAVALCANTI et al., 1998).

2.1.3 CREATINOFOSFOQUINASES, TROPONINAS E MIOGLOBINA

Centemero e colaboradores (2004) demonstraram o valor prognóstico de alteração da atividade da isoenzima CK-MB e de troponinas I e T, pós-“*stent*” em relação à ocorrência de novos IAM, morte e novos procedimentos de revascularização. Com isso, tem-se como recomendação, a partir deste estudo a monitoração sistemática da CK-MB, pensando-se no baixo custo que este exame proporciona. Porém, reconhece-se que, algumas vezes, há limitações ao uso da CK/CK-MB devido acometimento de musculatura estriada esquelética associadamente, ou até mesmo uma baixa sensibilidade dessas enzimas devido ao aparecimento retardado desses biomarcadores (até 24 horas após o IAM), além de se evidenciar a baixa sensibilidade da CK-MB em lesões de pequena monta de dano miocárdico (HAMM; KATHUS, 1995; CENTEMERO et al., 2004).

Visto essas proposições, a mioglobina, uma proteína do grupo heme de baixo peso molecular, que se eleva anormalmente nas primeiras duas horas pós-infarto agudo de miocárdio, possui sua cardioespecificidade, o que faz dar margem ao seu uso em detrimento de outros testes. Vale ressaltar que, além de sua cardioespecificidade, essa molécula proteica também aparece em lesões da musculatura estriada esquelética e em lesões que se desencadeie uma baixa perfusão renal. Dessa forma, a enzima glicogênio fosforilase, em sua isoforma BB foi sugerida como uma molécula cujo efeito é muito similar ao

uso da mioglobina, porém cujo custo torna-se uma barreira à adesão na prática laboratorial em sistemas públicos de saúde (FONAROW, 1996; GODOY; BRAILE; PURINI NETO, 1998).

As troponinas, estruturas comuns às musculaturas estriada esquelética e cardíaca, são moléculas proteicas que formam um complexo regulatório no tocante à interação da miosina em relação à actina e sua atividade cálcio-dependente. O uso de troponinas tem sido de grande interesse devido apresentar-se altamente específica à injúrias miocárdicas, em especial a troponina T que não aparece em sangue de indivíduos sadios (FONAROW, 1996).

2.1.4 PROTEÍNA C REATIVA ULTRASSENSÍVEL

Os marcadores inflamatórios em doenças cardiovasculares foram utilizados em população de idosos a fim de se avaliar IAM. Foram avaliadas as interleucinas 6 (IL-6) e 10 (IL-10), assim como o fator de necrose tumoral – alfa (TNF- α), além da proteína C reativa (PCR). Entretanto, concluiu-se haver baixa preditividade desses elementos, o que se atribuiu ao curto tempo de duração sérica dos mesmos e, portanto, de baixas alterações nestas situações. Para dar ênfase na diferenciação de efeitos, utilizou-se como referencial a Proteína C Reativa Ultrassensível ou de alta sensibilidade (PCRus) - um marcador de fase aguda e sensível marcador inflamatório sistêmico, concluindo-se que essas moléculas podem ser dadas como ótimos marcadores para comorbidades cardiovasculares, uma vez que seu uso pode ser de grande auxílio na estratificação de risco após o IAM (ZOURIDAKIS et al., 2004; ZAIRIS et al., 2005).

O nível de PCRus é dado de tão grande utilidade, que pode inclusive ser utilizado na identificação de pacientes portadores de ateromatoses e seu grau de susceptibilidade à ruptura da placa ateromatosa, e portanto, ser dado como um elemento preditor de IAM do tipo 1 e ou 2. Além disso, essa molécula não sofre influência circadiana, diferentemente de interleucinas e TNF- α (ZOURIDAKIS et al., 2004; ZAIRIS et al., 2005).

Siqueira e colaboradores (2013) tentaram relacionar as lesões coronarianas, associando o método de HISTOLOGIA VIURTUAL® (*Volcano Therapeutics*, EUA) a liberação de PCRus pré- e pós-intervenção cirúrgica,

quando observou-se a sua permanência sérica inalteradamente, sem associação entre os períodos pré e pós-cirúrgicos percutâneos, demonstrando não haver correlação entre os procedimentos cirúrgicos e a estratificação de PCR (KAWAGUCHI et al., 2007; KAWAMOTO et al., 2007; SANGIORGI et al., 2007; SIQUEIRA et al., 2013); isso denota que há a necessidade de identificar marcadores adicionais para avaliação de risco de eventos cardiovasculares, principalmente aqueles relacionados à vulnerabilidade de placas ateroscleróticas. Independentemente, a PCRus mostrou-se crescentemente elevada no plasma sanguíneo a partir de presença de aterosclerose coronarianas, o que sugere que a concentração de PCRus pode estar relacionada à placa e sua relação de progressão inflamatória (SIQUEIRA, et al, 2013).

2.1.5 MIELOPEROXIDASE

Como em todos os possíveis modos de avaliação de IAM citou-se as causas inflamatórias como uma das possíveis relações à evolução de todo processo, todos os elementos ligados à esse processo devem ser ressaltados, onde dentre eles, os agentes oxidantes são prementemente agentes causadores de danos teciduais. Assim, a enzima Mieloperoxidase (MPO) é uma das enzimas que participa das atividades biológicas pró-aterogênicas relacionadas com a evolução das doenças cardiovasculares ateromatosas, incluindo a iniciação e propagação, fases de captação aguda do processo aterosclerótico, dado que a MPO e sua cascata oxidativa inflamatória representam forte objeto de investigação diagnóstica, prognóstica e terapêutica nas doenças arteriais coronarianas (ROMAN; WENDLAND; POLANCZYK, 2007).

A MPO é uma proteína catiônica, com peso molecular de 144 kD, que consiste em dois dímeros ligados por pontes de bissulfeto, sendo que cada dímero é formado por cadeia pesada e cadeia leve, com grupos heme funcionalmente idênticos, e essa molécula é constituinte de grânulos leucocitários que são liberados pós ativação imune, visando defesa biológica endógena (NICHOLLS & HAZEN, 2005; HANSON; OLSSON; NAUSEEF, 2006). Ainda, a mieloperoxidase (MPO) é uma enzima bactericida liberada a partir da ativação e degranulação de leucócitos neutrófilos e demonstrada

como capaz de desempenhar um papel importante na iniciação e progressão da aterosclerose, dado que níveis elevados de MPO podem promover complicações cardiovasculares (ARSENAULT; STROES; BOEKHOLDT, 2009; NICHOLLS e HAZEN, 2009).

A MPO exerce um potente efeito pró-aterogênico na DCV, participando da instabilização e da ruptura da placa, incluindo a ativação de metaloproteinases, a alteração do tônus vasomotor e algumas propriedades anti-inflamatórias por meio da redução da biodisponibilidade do óxido nítrico derivado do endotélio e por meio da oxidação da LDL-C (NICHOLLS e HAZEN, 2009), por isso que elevadas concentrações séricas de MPO estão associadas com um aumento no risco de desenvolver DCV (MEUWESE et al., 2007).

Assim, a MPO apresenta-se em mecanismos relacionados com aterogênese, onde se reconhece sua participação na ativação de metaloproteinases da matriz endotelial, bem como na apoptose de células endoteliais, gerando e facilitando a disfunção endotelial, onde se desencadeia a facilitação de adesão plaquetária e reatividade de placas ateromatosas instáveis, associativamente à liberação de espécies reativas de oxigênio, com nítida redução da produção de óxido nítrico (NO) endotelial causando mudanças constitucionais das moléculas de Lipoproteína de baixa densidade-LDL colesterol, facilitando a forma da LDL colesterol aterogênica (NICHOLLS et al, 2005; HANSON et al, 2006).

Dessa forma, sugere-se que a MPO pode ser utilizada como marcador de doenças cardiovasculares, promovendo informações independentes no paciente de SCA, que são úteis tanto no diagnóstico como no prognóstico destes; porém reconhece-se que sua aplicabilidade volta-se à progressão e instabilidade das lesões ateroscleróticas no momento da isquemia aguda. Ainda, reforça-se seu uso como marcador de risco cardiovascular por ser uma molécula que se apresenta independente de outros fatores de risco, com um custo aceitável, e que permite generalização de resultados em vários grupos populacionais (ROMAN et al, 2007).

Melansonn e colaboradores identificaram que a elevação de MPO em confluência aos demais marcadores miocárdicos (CK, CK-MB, mioglobina, troponinas, peptídeo natriurético tipo B fração N terminal) permitiu demonstrar que uma resposta inflamatória sistêmica soma-se aos riscos de agravar e/ou

gerar a injúria miocárdica, com elevação massiva destes biomarcadores cardíacos (MELANSON et al., 2006; LORIA et al., 2008).

Esses dados são corroborados por Esporcatte e colaboradores (2007) que identificaram chance 8 vezes maior ao diagnóstico de IAM quando do uso da MPO como elemento de avaliação admissional de emergência por dores torácicas (ESPORCATTE et al., 2007). Além disso, elevação de PCRus e MPO somadas a fatores relacionados ao stress oxidativo podem ser dados como associativos aos marcadores cardiovasculares como elementos de predição inflamatória e de forte influencia nesse sistema (VELLOSA et al., 2013).

2.2 PRESSÃO INTRACRANIANA E SINDROMES CORONARIANAS AGUDAS

Complicações metabólicas desencadeadores destas lesões cardiovasculares, na grande maioria das vezes acabam levando à produção de moléculas como as anteriormente citadas, e tais moléculas, dado seu perfil pró-inflamatório, permitem o aumento da volemia, o que por sua vez desencadeia modificações da pressão intracraniana (PIC), mesmo havendo algumas adaptações fisiológicas na tentativa de compensar esse aumento da PIC (BARBOSA et al, 2000).

2.2.1 DOCTRINA MONRO-KELLIE E MENSURAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA

A doutrina Monro-Kellie, que apresenta o interior do crânio formado por três elementos-chave: sangue, fluido e parênquima cerebral, revela que um aumento no volume de um ou mais componentes pode desencadear elevação da PIC, dado que o crânio não pode expandir-se após o encerramento das fontanelas (MASCARENHAS et. al., 2012). A relação entre o conteúdo da caixa intracraniana e o seu volume determina a PIC, que tem como referência a pressão atmosférica. Em condições normais, a pressão intracraniana tem flutuações determinadas pelos ciclos respiratório e cardíaco e seu valor normal em adultos varia de 5 a 15 mmHg (CARLOTTI JR; COLLI, 1998; STEINER e ANDREWS, 2006; RANGEL-CASTILLA; GOPINATH; ROBERTSON, 2008).

Um dos grandes riscos das lesões neuronais, dado o aumento da PIC gravemente é a possibilidade de desenvolvimento de síndromes herniativas potencialmente fatais, que necessitam ser reconhecidas rapidamente, e precisam de esforços imediatos para reduzir a PIC e mantê-la em níveis aceitáveis. Acredita-se que níveis de 20 a 25 mm Hg devem ser considerados como o limite superior para a PIC, onde acima desses valores recomenda-se a adoção de medidas para a redução da PIC imediatamente (BARBOSA et al, 2000).

Uma das grandes preocupações à PIC e suas modificações se deve à uma fator preditivo de danos tecidos centrais pois evidenciou-se que a taxa de hemorragia intracraniana em pacientes idosos após o tratamento com a terapia trombolítica apresenta-se superior a 1%, o que permite identificar que nestes pacientes com infarto agudo do miocárdio há alto risco para hemorragia intracraniana associada à terapia trombolítica, o que favorece às alterações da PIC, dado os componentes citados na doutrina Monro-Kellie (MORGADO, L., 2011).

2.2.2 MÉTODOS DE MONITORAMENTO DE PRESSÃO INTRACRANIANA

Dentre os métodos convencionais de monitoramento da PIC, o uso de técnicas invasivas com inserção de cateteres dentro do crânio (regiões de ventrículo, parênquima ou espaços subaracnoideo, subdural ou extradural) (BRATTON et al, 2007) são ainda dados como referência. Os riscos e custos dos sistemas atuais impossibilitam o uso corriqueiro, assim como a utilização acadêmica dos monitores de PIC, o que torna necessário um novo método que seja seguro, de fácil utilização, não invasivo e de baixo custo. Os pesquisadores Dr. Sérgio Mascarenhas e Dr. Gustavo Henrique Frigieri Vilela, do Instituto de Estudos Avançados de São Carlos/USP desenvolveram um método não invasivo para avaliação da PIC, tendo registro de patente no Brasil (PI0802279-8A2) e EUA (US20110224595A1) (FAPESP - AGENCIA DE NOTÍCIAS DA FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2014).

Para elaboração da nova metodologia para aferição de PIC, comprovou-se que os crânios, mesmo os dos adultos, apresentam alterações volumétricas, como consequência de variações de pressão (MASCARENHAS *et. al.*, 2012), dado que as mesmas variáveis – sangue, fluido e parênquima cerebral – provocam a elevação da pressão e as mudanças nas dimensões cranianas (MORGADO, 2011). O método não invasivo consiste em um sistema acoplado a uma espécie de bandana e mantido em contato com a cabeça do paciente (Figura 3), comparando as variações da pressão interna por meio das deformações da superfície do crânio, apontando anormalidades (PIOVEZAN, 2015).

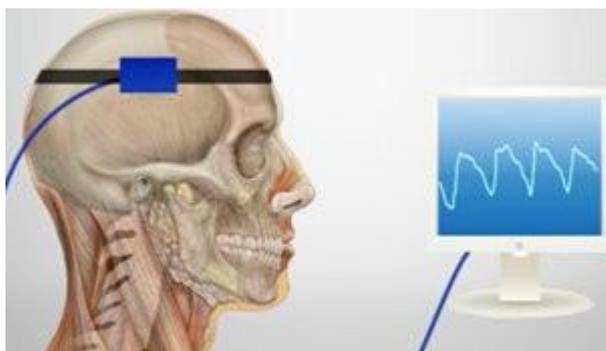


Figura 3 – Monitoramento da Pressão Intracraniana de forma não invasiva.

Fonte: <http://g1.globo.com/sp/sao-carlos-regiao/noticia/2015/03/pesquisadores-desenvolvem-novos-meios-de-medir-pressao-intracraniana.html>

Os resultados da PIC são observados de forma semelhante à Figura 4, onde a linha superior é um traço modificado da pressão arterial e consiste em três picos. O primeiro pico P1, chamado de percussão, resulta da pressão arterial sendo transmitida a partir do plexo coroide. O segundo pico P2, varia a partir da complacência cerebral e o terceiro pico P3, relaciona-se ao fechamento da válvula aórtica no coração. Sendo assim, cérebros complacentes possuem os picos P1, P2 e P3 de forma decrescente, em contrapartida, nos cérebros que não apresentam sua complacência adequada, o pico P2 é superior aos picos P1 e P3 (ADAMS, BELL, MCKINLAY, 2010).

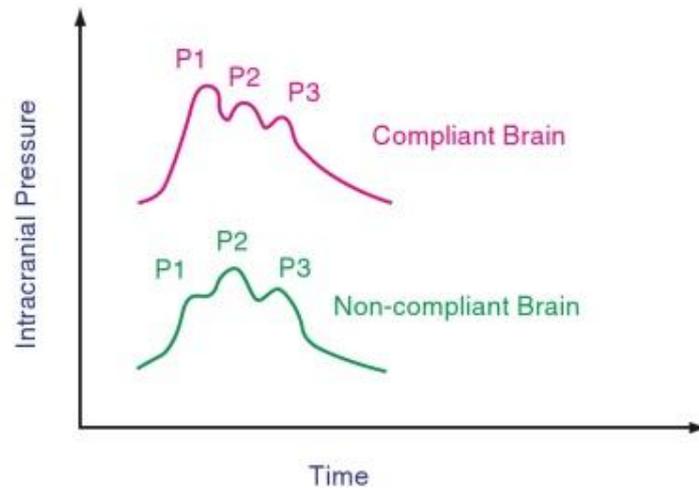


Figura 4 – Onda da PIC demonstrando a complacência cerebral normal e uma não complacência cerebral com P2 superior a P1 (ADAMS, BELL, MCKINLAY, 2010).

O presente trabalho busca estudar a possibilidade de alterações da PIC em pacientes com suspeita de IAM, e suas possíveis correlações clínico-laboratoriais, associativamente as alterações de biomarcadores cardíacos e os desníveis laboratoriais que possam ser mensurados, bem como, propor sua importância na clínica, para que por meio destes dados se possa estabelecer uma melhoria no atendimento do paciente em SCA, e ainda visar uma melhoria de ferramentas ao diagnóstico bem como prognóstico de quadros de IAM, uma vez da utilização da MPO associado à outros biomarcadores cardíacos, pensando na qualidade de vida dos pacientes portadores de condições predisponentes para danos cardíacos e as possíveis sequelas que possam se instalar nesse grupo de pacientes.

3 JUSTIFICATIVA

Uma das características que a grande maioria dos pacientes acometidos por SCA e/ou IAM relatam é a manifestação de cefaléia, que se apresentam precedendo a SCA, e às vezes se estendendo por períodos muito superiores à duração da SCA/IAM, o que descreve uma grande preocupação por parte dos profissionais clínicos envolvidos devido a possibilidade de manifestações neurológicas subsequentes (CZOSNYKA & PICKARD, 2011)

Considerando-se o grande número de pacientes acometidos por patologias cardiovasculares, em especial os pacientes em IAM e, ainda, o desconhecimento sobre dados relativos à monitoração de pressão intracraniana nestes indivíduos, julga-se interessante o estudo laboratorial dos indivíduos nestas condições, bem como a investigação de dados auxiliares em conjunto com a monitorização da PIC, a fim de identificar risco de comorbidades subsequentes ao episódio cardiovascular.

Neste contexto, a avaliação da pressão intracraniana pode vir a caracterizar um parâmetro de grande potencial preditivo de risco de complicações em pacientes com IAM, podendo dar maior segurança no acompanhamento dos pacientes.

Desta forma, este trabalho é o primeiro neste sentido e auxiliará o desenvolvimento de estudos que gerem dados novos sobre possíveis alterações de PIC, visando intercorrências nestes grupos de pacientes, de acordo com as possíveis causas inter-relacionadas, levantando e validando dados.

Avaliaram-se biomarcadores cardíacos em uso (tradicional e mais requintados e menos acessíveis), como também um possível novo biomarcador, a MPO, de tal forma que se possa contribuir desde o diagnóstico do IAM até a prevenção de danos neurológicos, dado as possíveis alterações de PIC, para que os profissionais da saúde ofereçam um maior espectro aos cuidados dos pacientes e também servindo de base para a elaboração de estudos futuros.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Estudar a Pressão Intracraniana (PIC), por meio de nova tecnologia de monitoração não invasiva, e o novo biomarcador, mieloperoxidase, em indivíduos acometidos por alterações dos níveis séricos das enzimas CK-MB, no período pós-admissão hospitalar, em suspeita de Síndrome Coronariana Aguda/Infarto Agudo de Miocárdio.

4.2 Específicos

- i. Observar se há alterações da PIC e alterações clínicas nos pacientes dos grupos em estudo, e avaliar a complacência cerebral por meio de índice P1/P2.
- ii. Avaliar laboratorialmente os voluntários da pesquisa por meio de técnicas de análises hematológicas e bioquímicas.
- iii. Associar os dados laboratoriais com os resultados da monitoração da PIC e, se possível, correlacioná-los.
- iv. Buscar as correspondências clínicas, através da avaliação do “status” de biomarcadores cardíacos (CK e isoenzima CK-MB, PCR us, troponinas e MPO) a partir da avaliação bioquímica destes elementos.
- v. Identificar progressão do estado dos pacientes (e sua evolução para cura, agravo ou óbito).

5 MATERIAL E MÉTODOS /PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (COEP-UEPG), via Plataforma Brasil, obtendo aprovação em 2016 (CAAE: 46573815.8.0000.0105). Ainda, o trabalho foi autorizado pela Secretaria Municipal de Saúde, para que o estudo fosse realizado no Hospital Municipal Dr. Amadeu Puppi (HMDAP)/ Pronto Socorro Municipal de Ponta Grossa (PSMPG) (ANEXO 2), local onde foi conduzido este trabalho. Para a submissão à Secretaria Municipal de Saúde, enviou-se documentação oficial na forma de ofício que foi registrado na Prefeitura desta cidade, bem como ao Conselho Nacional de Ética Em Pesquisa, por meio da Plataforma Brasil.

Uma vez da parceria firmada e havendo aprovação ética para realização da pesquisa, a mesma se deu em pacientes que adentraram no HMDAP/PSMPG, suspeitos clinicamente por acometimento de SCA/IAM. Ao ter acesso ao paciente, durante o momento da coleta de amostras de sangue segundo protocolo interno do hospital, os indivíduos foram convidados para a participação da pesquisa em questão e, uma vez feita a leitura do Termo de Consentimento livre e Esclarecido (TCLE, Anexo 1), embasado na Resolução no.: 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), fosse o paciente, seu responsável ou o médico assistente responsável pela admissão, o TCLE era assinado, dando aval da participação na pesquisa, quando uma cópia era dada ao paciente e ou seu responsável. Durante a leitura do TCLE era afirmado ao paciente total anonimato bem como sigilo absoluto das informações confiadas, sob penas legais em caso de uso não adequado das informações prestadas e/ou não acordadas com o paciente no Consentimento supracitado.

5.2 SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIOS

Assim, os pacientes admitidos no hospital foram selecionados como voluntários da pesquisa desde que apresentassem características clínicas compatíveis com SCA/IAM (**critério de inclusão**), formando-se dois grupos conforme a dosagem de enzimas CK/CK-MB. Um grupo foi constituído por

voluntários com CK-MB menor que 25 UI e outro grupo com CK-MB maior e ou igual a 25 UI.

Como **critérios de exclusão** utilizou-se como base indivíduos sem suspeita clínica de Infarto Agudo de Miocárdio, ou com idade inferior a 15 anos e superior à 85 anos, gestantes, indivíduos captados na unidade hospitalar por quadros de acidentes com animais peçonhentos (ofídios, aracnídeos entre outros) e ainda indivíduos cuja enzima CK-MB seja superior à CK total, em derivação à presença de Macro Creatinofosfoquinase.

Os dados referentes ao estado geral do paciente, bem como informações pessoais, doença base (hipertensão, obesidade, diabetes mellitus, entre outros), comorbidades, entre outras informações (ANEXO 2) foram obtidos através de contato com o paciente através de entrevista, bem como com o auxílio do médico assistente e do prontuário do paciente, além da entrevista no momento da coleta de sangue.

Para a avaliação da proposta de trabalho foi criada uma árvore de classificação dos voluntário-pacientes, sob a seguinte disposição:

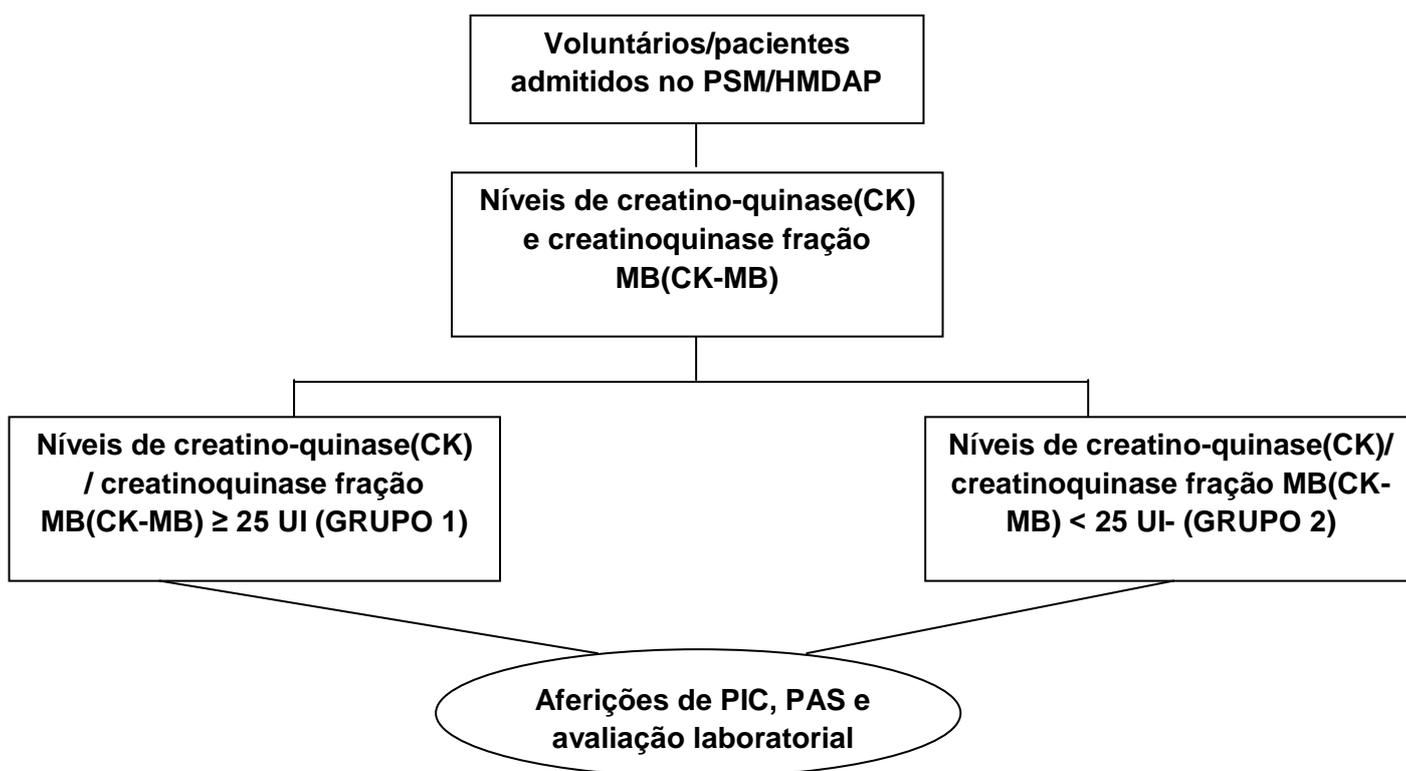


Figura 5 – Árvore de Classificação dos Voluntários/Pacientes da Pesquisa, com os critérios de subdivisão segundo os parâmetros de CK e CK-MB.

Utilizou-se, para realizar a pesquisa sobre as variações da PIC em pacientes admitidos no PSM/HMDAP, métodos quali-quantitativos, onde o procedimento de pesquisa utilizado foi o estudo de caso individual dos grupos supracitados, que tem valor crucial para abarcar a complexidade de compreender as mudanças relacionadas à PIC, provocadas pela SCA e/ou IAM. Foram selecionados casos, conforme alteração laboratorial e quadro clínico para um estudo individual. Os estudos dos casos possibilitaram sistematizar e destacar dados de modo aprofundado. Foram escolhidos dois casos, sendo uma para cada grupo criado.

As entrevistas, bem como as coletas de sangue e aferição de PIC ocorreram ao longo dos meses de junho, julho e agosto do ano de 2016.

5.3 ANÁLISE LABORATORIAL

Os médicos que avaliaram os voluntários no momento da admissão na unidade hospitalar, conforme protocolo pré-existente nessa casa hospitalar, prescreveram as análises laboratoriais de: hemograma completo, CK total e CK-MB, glicose, hemoglobina glicada, transaminases (AST e ALT), uréia e creatinina, ácido úrico, lipidograma, Proteína C Reativa Ultrassensível (PCRus), que foram realizados no laboratório da rede pública de Saúde de Ponta Grossa - Laboratório Municipal Dr. Alfredo Berger- unidade Pronto Socorro, por meio de protocolos neles padronizados. Parte do soro colhido foi transportado para o Laboratório de Análises Moleculares e Bioquímicas - DECLIN/UEPG para análise laboratorial de avaliação da mieloperoxidase e troponina séricas.

5.3.1 Coleta de amostras biológicas

Foram realizadas coletas de sangue venoso, através de sistema à vácuo (Vacuette®), num volume de 10,0 ml de sangue colhido em tubo à vácuo sem anticoagulante, com gel acelerador de separação de amostra, e mais 4,5 ml de sangue colhido em tubo com anticoagulante ácido etilenodiamino tetracético (EDTA). Os tubos sem anticoagulante foram imediatamente centrifugados, numa centrífuga FANEM®, a 3.000 rotações por minuto (RPM) com força Gravitacional equivalente à 201,6 x g, para obtenção de soro, e separados em duas alíquotas, onde uma se seu para avaliação no laboratório municipal e

outra levada para análise em nosso laboratório na UEPG, sendo previamente colocada em Eppendorf® e congelada a – 80° C, para análise posterior de mieloperoxidase e troponina. O tubo com anticoagulante foi utilizado para análise de parâmetros hematológicos e de hemoglobina glicada.

5.3.2 Análise dos parâmetros bioquímicos, imunobioquímicos e hematológicos

Para a realização dos testes bioquímicos, utilizou-se de kits da Bioclin-QUIBASA® metodologia automatizada, através do aparelho de análise bioquímica BS380 - Mindray®, cujas metodologias executadas foram embasadas em colorimetria, com leitura através de espectrofotometria visível, e para as reações de cinética enzimática, por espectrofotometria UV, e ainda, especificamente para a determinação de HDL colesterol e hemoglobina glicada, utilizou-se de método imunoturbidimétrico, no mesmo aparelho citado. Já, para as determinações hematológicas, utilizou-se o contador hematológico Hemacounter 60 - Mindray®.

Para a determinação dos níveis de mieloperoxidase, utilizou-se de metodologia de enzima imunoensaio (ELISA- Enzyme-linked immuno sorbent assay), no formato de sanduiche (Immunology Consultants Laboratory®, USA), sendo sua leitura realizada em leitora de ELISA Sinergy H1 Hybrid Reader BIOTEK®.

Para a determinação dos níveis de Troponina T, utilizou-se kit de Troponina T HS(high sensitive), COBAS- Roche®, sendo a leitura realizada no leitor Elecsys 2100. MODULAR ANALYTICS E170- Roche®. As dosagens de troponina foram gentilmente realizadas pelo Professor Alceu de Oliveira Toledo Junior, no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Vicentino em Ponta Grossa - PR.

5.3.3 Determinação da PIC e da PAS

Para a captação das informações da PIC, no momento da entrevista e ou coleta, realizou-se a aferição da PIC, por meio de metodologia não invasiva, cujo equipamento fornecido pelos pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP- São Carlos/SP), quando se realizou a determinação da pressão

arterial dos voluntários. Estes procedimentos foram realizados uma única vez por voluntário.

Para aferição da PIC, foram seguidos procedimentos padronizados e adquiridos após treinamento e capacitação promovida pelo Dr Gustavo Henrique Frigieri Vilela, procedendo-se da seguinte forma:

- 1- Aferição da pressão arterial sistêmica, segundo os Procedimentos Operacionais Padrão (POP's) elaborados para esta finalidade, utilizando-se esfigmomanômetro aneróide calibrado, estando o voluntário da pesquisa na posição sentada e ou deitada, de acordo com a condição clínica do mesmo.
- 2- Avaliação da pressão intracraniana, com o voluntário em posição sentado em cadeira (ou deitado em maca, quando da impossibilidade da posição sentada), colocando uma fita elástica em torno da cabeça, e abaixo desta fita elástica, era colocado o sensor de captação de PIC, por um período de 5 a 10 minutos, quando o aparelho capta a emissão de sinais da PIC.

Todos os dados coletados foram catalogados através de ficha própria conforme anexo 3 deste projeto.

5.4 TRATAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística, a normalidade dos dados foi verificada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Como os resultados de CK, CK-MB, glicose, colesterol, LDL, ureia e creatinina não apresentaram distribuição normal, os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartil; enquanto que, a variável categórica (sexo) foi apresentada como frequência absoluta (n) e relativa (%). Desta forma, para comparação entre os grupos foi utilizado o teste não paramétrico de *Mann-Whitney* para as variáveis contínuas, e o teste Exato de Fischer para as variáveis categóricas. Os dados foram tratados através do programa estatístico SPSS 17.0[®] (Chicago, EUA). Em todas as análises o nível de significância foi pré-fixado em de $p < 0,05$.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Comparação dos grupos estudados

Para a composição dos grupos citados na metodologia, tivemos um total de vinte (20) voluntários, sendo seis (6) deles com CK-MB \geq 25 UI, e quatorze (14) deles com CK-MB $<$ 25 UI. Deste total de vinte pacientes, dez deles tiveram seus dados de PIC não mensurados devido agitação intensa, e como não se admitia uso de sedativos frente ao quadro da SCA, o sensor não conseguiu registrar a PIC desses pacientes; ainda, desses dez pacientes, na tentativa de recoletar esses dados em momentos subsequentes, não foi possível realizar em oito desses, pois os mesmos vieram à óbito, dado que complicações outras não associadas à SCA se abateram, e os outros dois pacientes mantiveram agitação comportamental, o que inviabilizou a recoleta, portanto ao longo do trabalho encerramos nosso grupo de estudo em dez (10) pessoas. Mesmo com o óbito de alguns pacientes, utilizaram-se os dados laboratoriais dos vinte pacientes conforme apresentados na tabela 1 (CK-MB \geq 25 UI –grupo 1 e CK-MB $<$ 25 UI- grupo 2).

Em face à tabela 1, podemos observar que a diferença estatística com significância deu-se para a determinação de CK-MB (critério de divisão dos grupos) e para a hemoglobina glicada (HgbA1C), corroborando com os dados que a literatura nos apresenta segundo Danese e Montagnana (2016) . Os demais dados apresentados não apresentam significância, segundo $p < 0.05$, nem mesmo para a MPO, apesar de seus valores serem dados em alguns dos casos acima de 350 μ g/L, valor de corte para MPO (BALDUS, 2003), em que valores superiores indicam risco cardiovascular aumentado.

Embasado neste propósito, usando o fator CK-MB como elemento de separação de grupos (CK-MB \geq 25 UI e CK-MB $<$ 25 UI) criou-se dois grupos com as informações no formato da tabela 2 em que são apresentados alguns casos de pacientes com alterações laboratoriais comparando-se os dados obtidos aos valores referenciais dos testes realizados. Foi possível observar que diferentes alterações laboratoriais foram encontradas para os pacientes e,

entretanto, não foram encontradas alterações de PIC para os pacientes nas condições de estudo realizadas.

Dos pacientes que apresentaram alterações de CK-MB, podem-se caracterizar as composições de MPO, troponinas e CK-MB, segundo tabela 3, na qual ficam evidentes os riscos cardiovasculares alterados e forte indicação de IAM para alguns pacientes.

Tabela 1: Características clínicas e laboratoriais dos grupos estudados

Parâmetro	GRUPO 1 Ck-MB > 25 (n=6)	GRUPO 2 Ck-MB < 25 (n=14)	Valor P
Idade (anos) ^a	56 (46 – 65)	47 (33 – 67)	0,444
Sexo, n (%) ^b			
<i>Masculino</i>	6	8	0,040*
<i>Feminino</i>	0	6	0,040*
Eritrócitos (Milhões/mm ³) ^a	4,21 (3,61 – 5,28)	4,55 (3,86 – 5,22)	0,639
Hemoglobina (g/dL) ^a	12,0 (10,3 – 14,9)	12,4 (12,0 – 13,9)	0,397
Hematócrito (%) ^a	38 (35 – 44)	41 (33 – 42)	0,494
Leucócitos (células/mm ³) ^a	11.635 (11.635 -15.422)	10.190 (6985 – 15.611)	0,779
Plaquetas (células/mm ³) ^a	185.000 (134.000 – 294.000)	224.500 (214.500 – 291.500)	0,353
CK (U/L) ^a	371 (233 – 1657)	208 (169 – 795)	0,312
CK-MB (U/L) ^a	49 (36 – 80)	18 (16 – 22)	0,0001*
Glicose (mg/dL) ^a	144 (128 – 221)	120 (98 – 147)	0,076
HbA1c (%) ^a	8,5 (7,4 – 9,0)	5,7 (4,8 – 7,9)	0,012*
Colesterol (mg/dL) ^a	270 (201- 383)	198 (163 – 315)	0,383
LDL (mg/dL) ^a	159 (107 – 271)	114 (74 – 238)	0,444
HDL (mg/dL) ^a	41 (31 – 48)	45 (36 – 53)	0,440
Triglicerídeos (mg/dL) ^a	275 (160 – 449)	212 (157 – 329)	0,397
Ureia (mg/dL) ^a	49 (29 – 82)	57 (32 – 76)	0,602
Creatinina (mg/dL) ^a	1,44 (0,74 – 2,01)	1,19 (0,99 – 1,90)	0,904
Ácido úrico (mg/dL) ^a	9,51 (6,45 – 11,85)	9,35 (6,80 – 10,90)	0,444
TGO (U/L) ^a	65 (36 – 107)	62 (44 – 78)	0,779
TGP (U/L) ^a	23 (19 – 35)	27 (19 – 35)	0,841

LDH (U/L) ^a	394 (321 – 516)	371 (284 – 556)	0,718
PCR-us (mg/L) ^a	50,30 (15,87 – 156,80)	44,35 (19,05 – 102,42)	0,841
MPO (µg/L) ^a	449 (251 – 575)	339 (236 – 499)	0,397
Troponina (µg/L) ^a	0,017 (0,003 – 0,156)	0,011 (0,003 – 0,148)	0,450

Tabela 2: Características clínicas e laboratoriais de alguns pacientes dos grupos estudados.

Analitos	GRUPO 1 Ck-MB > 25 (n=6)					GRUPO 2 Ck-MB < 25 (n=14)					VALORES REFERENCIAIS
	Caso 1 JAMS	Caso 2 AES	Caso 3 CJMT	Caso 4 DAG	Caso 5 JMM	Caso 1 LMS	Caso 2 DRS	Caso 3 MNB	Caso 4 MLC	Caso 5 S.O.	
Eritrócitos	5,27	4,07	5,30	4,34	3,77	5,35	4,55	3,71	4,17	3,12	4,0-5,0 X 10 ⁶
Hemoglobina	14,8	11,8	15,3	12,2	10,3	16,5	14,9	12,1	12,1	10,8	11,0-15 g/dL
Hematócrito	44,4	36,2	44,8	39,3	33,4	48,6	43,7	35,4	41,1	31,5	38-50 %
Leucócitos	13.940	12.040	7.350	11.230	19.870	7.080	19.690	19.410	13.060	12.860	4.000-11.000
Plaquetas	140	276	147	223	348	140	230	215	276	223	140-450 x 10 ³
CK	293	321	1903	421	1575	743	1136	949	1122	434	24-195 U/L
CK-MB	46	52	143	59	37	18	24	23	19	23	0-25 U/L
Glicemia	144	336	133	182	144	94	144	157	179	112	60-99 mg/dL
HgbA1C	9,4	8,9	8,0	8,7	8,3	5,2	8,0	8,4	8,7	7,8	3,4-6,4%
Col total	260	160	370	424	280	110	425	102	298	198	100-200 mg/dL
LDL col	123	108,6	260	304	195	55	317	21,5	234	106	Inf 140 mg/dL
HDL col	11	38	40	42	65	54	46	36	28	48	Acima de 40 mg/dL- homem Acima de 50 mg/dL- mulher
Triglicerídeos	631	202	349	389	100	60	380	172	180	220	50-150 mg/dL
Ureia	31	43	56	68	123	28	162	142	73	56	20-40 mg/dL
Creatinina	0,76	1,35	1,53	1,98	2,1	1,03	2,00	4,29	1,88	1,58	0,4 – 1,4 mg/dL
Ácido úrico	9,4	5,1	11,7	12,3	11,2	4,4	9,8	11,3	10,9	10,9	2,5-7,0 mg/dL
TGO/AST	131	41	88	112	106	81	77	76	66	76	10- 40 U/L
TGP/ALT	22	18	42	23	33	29	43	39	12	32	5 – 56 U/L
LDH	686	322	401	387	459	566	563	689	432	354	200- 400 U/L
PCR Us	16,4	14,3	269,0	119,4	66,8	19,8	113,6	67,6	98,7	66,7	0,0-8,0 mg/dL
MPO	563,42	239,80	255,0	608,0	387,95	236,63	313,24	604,19	234,67	-	Até 350 µg/L
TROPONINA T	0,205	0,032	0,198	0,003	0,003	0,034	0,6	0,077	0,593	0,172	até 0,030 ng/mL

*National Academy of Clinical Chemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines. Clinical Chemistry 53:4, 547-574, Abril 2007

**Dighe AS, Rao A, Coakley AB and Lewandrowski KB. Analysis of Laboratory Critical Value Reporting ant a Large Academic Medical Center. Am J Clin Pathol 2006;125:758-64.

*** valores destacados em vermelho: alterados em relação aos valores referenciais.

Tabela 3: Marcadores de risco cardiovascular e IAM para alguns pacientes dos grupos estudados

Analitos	GRUPO 1 Ck-MB > 25 (n=6)					GRUPO 2 Ck-MB < 25 (n=14)					VALORES REFERENCIAIS
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	
	JAMS	AES	CJMT	DAG	JMM	LMS	DRS	MNB	MLC	SO	
CK	293	321	1903	421	1575	743	1136	949	1122	434	24-195 U/L
CK-MB	46	52	143	59	37	18	24	23	19	23	0-25 U/L
PIC (P2/P1)	0,568	0,574	0,718	0,501	0,423	0,600	0,855	0,679	0,512	0,553	< 1,10
MPO	563,42	239,80	255,0	608,0	387,95	236,63	313,24	604,19	234,67	-	Até 350 µg/L
TROPONINA T	0,205	0,032	0,198	0,003	0,003	0,034	0,6	0,077	0,593	0,172	até 0,030 ng/mL
HgbA1C	9,4	8,9	8,0	8,7	8,3	5,2	8,0	8,4	8,7	7,8	3,4-6,4%

obs: valores destacados em vermelho: alterados em relação aos valores referenciais.

Na figura 6 é apresentada a distribuição da MPO nos grupos de avaliação, onde podemos observar que, existem valores de MPO significativamente alterados em ambos os grupos e, desta forma, não é possível relacionar de forma significativa a MPO às alterações de CK, contrariamente aquilo que é apresentado por diversos autores (NICHOLLS; HAZEN, 2005; HANSON; OLSSON; NAUSEEF, 2006; ARSENAULT; STROES; BOEKHOLDT, 2009; NICHOLLS e HAZEN, 2009; VELLOSA et al., 2013).

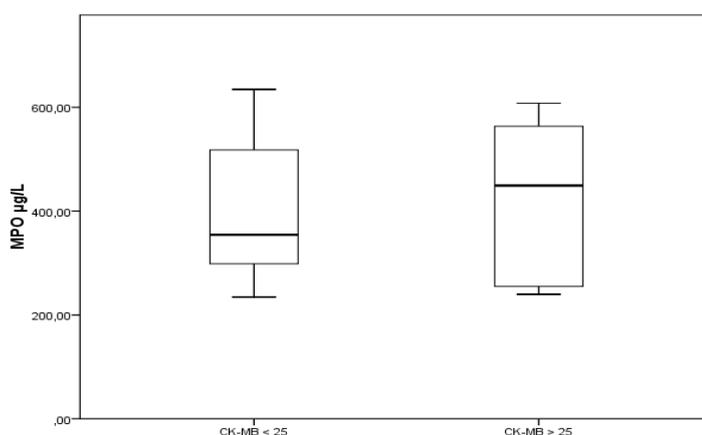


Figura 6- Gráfico da distribuição de MPO nos grupos estudados de CK-MB < 25 e CK-MB ≥ 25.

Vale ressaltar que a figura 6 é um gráfico *box plot*, onde um retângulo na vertical representa a distribuição dos 50% do meio dos dados (amplitude interquartil), com uma linha horizontal que representa a mediana, e as barras em forma de T, que se estendem para cima e para baixo, demonstram a variabilidade dos dados para fora da região dos quartis do meio, e a linha superior do retângulo representa o quartil superior e a linha inferior o quartil inferior. Portanto, podemos perceber que mesmo com valores acima de limites de MPO, ambas as populações apresentam-se sem diferenças significativas.

Em função dos valores laboratoriais encontrados nos casos estudados, são destacados e apresentados estudos de dois casos representativos para delinear o perfil de avaliação laboratorial juntamente à PIC.

6.2 Estudo de casos

Caso 1 do GRUPO 1- J.A.M.S., 46 anos, socorrista: O paciente J.A.M.S. deu entrada ao PSM apresentando dor peitoral, amortecimento do braço esquerdo e face/língua, sudorese intensa, náusea, cefaleia e dor no braço esquerdo, sendo admitido na casa hospitalar 02h30min após o início da dor súbita peitoral, com PAS: 110 x 80 mmHg, sendo que sua PAS no momento da aferição da PIC era de : 115 x 90 mmHg. As alterações sintomáticas se deram em meio ao seu trabalho como socorrista; paciente apresentando-se em sobrepeso, com histórico de HAS, e já tendo como histórico três quadros de IAM anteriores, há aproximadamente três anos do último episódio de IAM. Tabagista e etilista eventual. Apresentou índices de CK em 293 UI/L e CK-MB em 46 UI/L, com diagnóstico de IAM de parede inferior, sem alterações visíveis em ECG. Ao ser admitido na casa hospitalar, recebeu isossorbida e propationitrato. Exames laboratoriais apresentados nas tabelas 2 e 3.

Caso 3 do GRUPO 2 - M.N.B., 71 anos, do lar: O paciente M.N.B. deu entrada ao PSM apresentando quadro de pancreatite, com náuseas e vômitos intensos; ao longo do protocolo de admissão de pacientes portadores de pancreatopatias, apresentou dor peitoral intensa, sensação asfíctica, sudorese intensa, náusea e dor no braço esquerdo, sendo avaliada a pressão nesse momento que se apresentou com PAS: 100 x 70 mmHg e durante a aferição da

PIC se manteve com a mesma avaliação pressórica. Paciente apresentando-se em obesidade grau I, com histórico de HAS moderada, DPOC sem histórico de IAM ou SAC. Nega tabagismo e etilismo. Apresentou índices de CK em 949 UI/L e CK-MB em 23 UI/L, sem diagnóstico de IAM, sem alterações visíveis em ECG. Exames laboratoriais apresentados nas tabelas 2 e 3.

Pode-se afirmar, segundo o diagnóstico médico e dados apresentados em prontuário, que o paciente do grupo 1 apresentava-se em IAM de parede inferior, enquanto que o paciente do grupo 2 apresentava-se em disritmia cardíaca, porém sem lesão miocárdica do tipo IAM.

Pode-se observar que dentre os padrões hematológicos, apenas o paciente 3 do grupo 2 apresentou alterações condizentes com quadro anêmico, mesmo que numa condição normocítica normocrômica, o que não pode ser atribuído relação à alterações cardiovasculares, dado que a paciente em questão vinha com histórico de pancreatite, fator esse que pode desencadear alteração de absorção de nutrientes e, por conseguinte, desencadear um quadro de anemia, até mesmo por que essa situação também trouxe a informação de alteração funcional renal, associado ao histórico de diabetes mellitus desse paciente, onde a prevalência de uma possível nefropatia diabética pode favorecer a apresentação de uma anemia de cronicidade (GROSS et al., 2007). Como afirmado anteriormente, a anemia normocítica normocrômica é uma complicação comum da DRC (BONOMINI et al., 2015) e ela é considerada um importante fator de risco que contribui para a mortalidade destes pacientes (JUNG et al., 2015).

No tocante ao nível leucocitário, tanto o paciente do grupo 1, como o paciente do grupo 2 apresentaram-se em leucocitose absoluta, sendo que no caso dos paciente do grupo 2 apresentava-se um quadro inflamatório-infeccioso bem acentuado, o que justificava essa alteração, porém o paciente do grupo 1 não apresentava aparentemente nenhuma alteração inflamatória-infecciosa, segundo anamnese médica e, portanto, pode-se suscitar estes dados ao processo cardiovascular, sem comprovação, dado que nenhuma das bibliografias consultadas citam alteração de leucograma para pacientes acometidos por SCA e ou IAM (PESARO et al., 2009) .

Quanto aos níveis de creatinoquinase - CK, tanto o paciente do grupo 1 como do grupo 2 apresentaram elevação, sendo que apenas nos pacientes

descritos no grupo 1 a isoenzima creatinoquinase fração MB apresentou-se elevada. Esse último dado tem valor preditivo em SCA (DANESE & MONTAGNANA, 2016; SILVA & MORESCO, 2011). Já, elevações isoladas de CK, sem elevação de CK-MB como no grupo 2 podem estar relacionadas a outros fatores, tais como, por exemplo, contraturas musculares exacerbadas, ou atividades braçais de forte impacto, ou até mesmo em quadros convulsivos, o que não permite relacionar aos quadros de IAM, dado que nestas situações a isoenzima CK-MB não sofre elevação de níveis (HAMM; KATHUS, 1995; CENTEMERO et al, 2004).

Segundo Alpert e colaboradores (2000), uma série de biomarcadores podem ser implementados para melhorar o delineamento dos perfis enzimáticos cardíacos, dado que a avaliação exclusiva de CK e CK-MB pode ser considerada incerta por vários autores, que preferem o uso da biologia molecular para dar maior exatidão aos ensaios de diagnóstico de IAM, por isso a utilidade de troponinas está ressaltada neste caso, conforme podemos comprovar nos quadros estudados, sendo que este último marcador, é dado como de predileção, segundo Danese e Montagnana (2016).

Ainda, no tocante à enzimas e a avaliações de risco cardiovascular imediato, seja uma SCA ou um IAM, o uso da desidrogenase láctica (LDH) pode ser considerado de valor acessório, bem como o uso de aspartato transaminase (AST/TGO), conforme Danese e Montagnana (2016) citam em seu trabalho. Porém a assertividade destes índices também é questionável frente a outros biomarcadores de ponta, como aqueles dados via biologia molecular (ZOURIDAKIS et al, 2004; ZAIRIS et al, 2005; VASAN, 2006).

Porém, segundo Danese e Montagnana, (2016) a LDH não é de especificidade cardíaca, e em alterações teciduais tais como necrose, DPOC, alterações hematológicas (principalmente em caso de hemólise), pode-se ocorrer elevação de LDH. Como o paciente do grupo 2 apresentava um quadro evolutivo de necrose pancreática, fator esse que acabou desencadeando complicações e óbito ao final do processo, pode-se associar a elevação de LDH ao dano pancreático para o mesmo (ALI et al, 2016).

O mesmo raciocínio pode ser aplicado à TGO/AST, pois esta enzima faz com que o oxalacetato produzido no Ciclo de Krebs sirva de substrato para a malato-desidrogenase, com objetivo de formar NADPH, e assim tenhamos

coenzimas para prosseguir a formação de energia a nível celular. Dessa forma, pode-se perceber que todo tecido biológico ricamente constituído por mitocôndrias apresentará taxas elevadas de TGO/AST e qualquer dano nestes tecidos respectivos fará um extravazamento de TGO/AST para o plasma sanguíneo (KARMEN, 1955; HENRY & CHIAMORI,1960). Desta forma, observando os casos em estudo, podemos notar que, ambos os pacientes tiveram elevação de TGO/AST, o que corrobora aos demais estudos citados que a elevação desta enzima não é especificidade para o tecido miocárdico.

Quanto aos níveis de ácido úrico, podem-se delinear elevações de ácido úrico em situações diferenciadas entre si, tanto para IAM como para outras lesões, como nos casos renais. Nas situações de SCA e IAM, reconhece-se que a elevação de ácido úrico é considerada como um fator crescente de morbi-mortalidade para quadros de IAM, decorrente de disfunção endotelial, uma vez que as células endoteliais em face ao estresse oxidativo exacerbado catalisam a reação para formação de ácido úrico e com isso há uma redução endotelial substancial da produção de oxido nítrico, dificultando assim o efeito de miorelaxamento endotelial, favorecendo às disfunções microvasculares coronarianas , e dessa forma potencializando o efeito isquêmico e uma resposta inflamatória local (BASAR ; SEM; OZCAN , 2011; AKPEK ; KAYA; UYAREL, 2011; OMIDVAR; AYATOLLAHI; ALASTI ; 2012).

Nas situações em que não se teve a identificação de IAM, pode-se pressupor que as elevações de ácido úrico possam estar relacionadas com a análise da função renal, dado que se sugere que o ácido úrico seja um marcador precoce de disfunção renal (BASTOS, 2009).

Quanto ao metabolismo lipídico e de carboidratos, podemos inter-relacioná-los, como fez Sung Woo Cho e colaboradores (2015), onde se observou pacientes com Eventos Adversos Cardiovasculares - EAC (nomenclatura usado nesse trabalho para designar SCA e IAM) apresentaram níveis significativamente mais elevados de VHS, fibrinogênio, glicose de jejum, e hemoglobina glicada (HbA1c), e níveis mais baixos de HDL-col em comparação a pacientes sem EAC, onde VHS e níveis de fibrinogênio elevados, e baixos níveis de HDL-col aumentaram significativamente o risco de EAC. Com isso, podemos correlacionar que os pacientes dos grupos 1 e 2

corroboram a afirmação deste trabalho, perfazendo níveis menores de HDL-colesterol e maiores de glicemia e HBA1C.

Ainda, Grundy e colaboradores (2004) estabeleceram que as elevações dos níveis de LDL colesterol, rebaixamento dos níveis do HDL colesterol, e elevação da trigliceridemia, associam-se como fatores aterogênicos, que somados às disfunções endoteliais, como aquelas promovidas pelas elevações de ácido úrico (BASTOS et al, 2009), promovem a facilitação da formação aterosclerótica, fator decisivo para respostas isquêmicas coronarianas e, por consequência, a geração de IAM. Pode-se observar a confluência desses fatores nos pacientes com IAM, diferentemente dos pacientes do grupo dois, o que mais uma vez encerra o raciocínio da somação de fatores predisponentes para o IAM, que também podem ser evidenciados no trabalho apresentado por Ali e colaboradores (2016).

Em observação dos dois grupos de risco, por elevação de CK, pode-se notar que todos os pacientes, sem exceção, apresentaram níveis elevados de PCRus, o que sugere independentemente ao caso, que todos os pacientes apresentaram condições pró-inflamatórias, o que favorece a exacerbação de quadros de SCA, dados os fatores preditivos predisponentes presentes, conforme apresentado ao longo deste trabalho (AGRAWAL et al, 2010; AGRAWAL et AL, 2014). Mais específico, o nível de PCRus é dado de tão grande utilidade nessas situações clínicas que pode inclusive ser utilizado na identificação de pacientes portadores de ateromatoses e seu grau de susceptibilidade à ruptura da placa ateromatosa e, portanto, ser dado como um elemento preditor de IAM do tipo 1 e ou 2, segundo a classificação já citada. Ainda, mais um fator que corrobora ao uso da PCRus se dá devido essa molécula não sofrer influencia circadiana, diferentemente de interleucinas e TNF- α , como é o caso da IL-6 (ZOURIDAKIS et al, 2004; ZAIRIS et al, 2005).

Além disso, podem-se descrever variantes de PCRus, onde essas moléculas favorecem a deposição em tecido endotelial e a demarcação de alvos, como os tecidos ateroscleróticos formados, o que favorece ao efeito danoso de espécies reativas de oxigênio bem como das moléculas de homocisteína produzidas e não catalisadas, o que contribui para a obstrução vascular e possível SCA e ou IAM (CASAS et al., 2008).

Desta forma, a somatória de todos os fatores bioquímicos, aliados à condições como HAS, DRC, distúrbios metabólicos primários e ou secundários, apresentam condições favoritas para o desenvolvimento de SCA e ou IAM, e portanto, esses dados corroboram a manifestação de quadros de IAM no grupo um, desfavorecendo ao processo para o grupo dois, apesar de alguns fatores contributivos estarem presentes nesse grupo aleatoriamente (ALI et al, 2016; DANESE, MONTAGNANA, 2016).

Considerando as alterações laboratoriais encontradas, seria coerente a constatação de alteração de pressão intracraniana, mas isto não foi observado em nenhum dos pacientes estudados. Entretanto, o presente estudo apresenta diversas limitações que nos fugiram ao controle à medida que nos submetemos a protocolos rígidos de avaliação dos pacientes em estudo, o que dificultou a constatação das alterações pois na maioria dos casos a avaliação da PIC foi feita horas após o episódio de dor e os pacientes já haviam até mesmo recebido tratamento. Neste trabalho, vimos ser possível o emprego da tecnologia empregada, necessitando uma adequação do momento em que isto é feito. Sendo uma tecnologia validada e de fácil execução, acreditamos ser válido seu emprego na rotina de avaliação clínica dos pacientes em suspeita de SCA/IAM.

Para avaliar as possíveis interferências de alterações entre o evento do IAM ou da SCA e as possíveis alterações de PIC, pensando-se em possíveis complicações subsequentes ao evento cardiovascular, é necessário entender alguns fatores que se fazem presentes nos dados obtidos da PIC pelo método não invasivo. Para tanto, para avaliarmos a PIC dos voluntários definimos como relação P1/P2 a razão entre a amplitude destes dois picos, ou seja:

$$R = \frac{\text{AmpP 1}}{\text{AmpP 2}}$$

O ideal é que o resultado desta relação (P1/P2) seja sempre superior a 1,10. Entre 1,00 e 1,10 indica que o paciente está no limiar da anormalidade, com PIC levemente alterada. Valores abaixo de 1,00 indica anormalidade, ou seja, P2>P1(MARK et al., 2011). Também é possível o raciocínio reverso, onde a relação pode ser dada como dentro da normalidade quando a relação P2/P1

apresentasse em valor inferior à 1,0, sendo valores entre 1,0 e 0,9 considerados levemente alterados e valores maiores do que 1 alterados.

Dos pacientes avaliados, todos apresentaram relação de $P2 < P1$, segundo os gráficos abaixo, onde selecionamos os pacientes em estudo para descrevê-los:

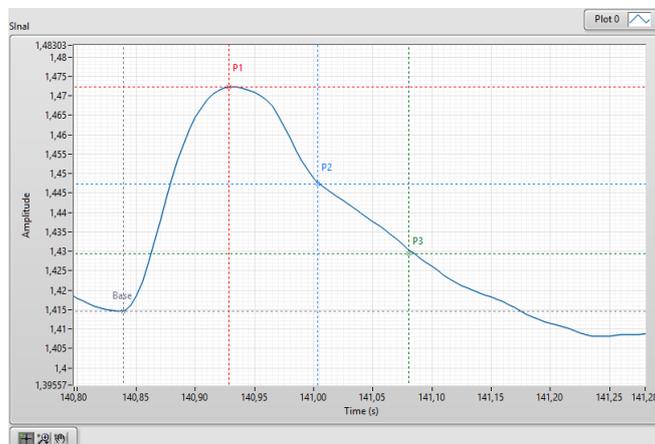


Figura 7- Grafico da PIC do Paciente 1- grupo 1, cuja Relação $P2/P1 = 0,568$

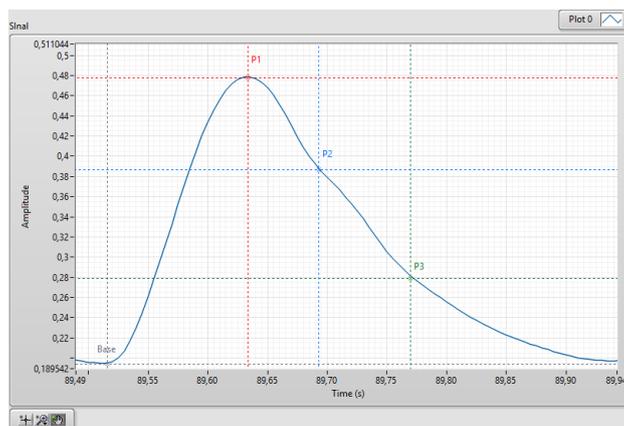


Figura 8- Grafico da PIC do Paciente 3- grupo 2, cuja Relação $P2/P1 = 0,679$

Dessa forma, pode-se observar que em nenhuma das situações houve alteração significativa de PIC, que favorecesse à redução da complacência cerebral, diferentemente do que era esperado, pois sabe-se que situações de dor ou de aumento de pressão intratorácica, ou pelo aumento de pressão intra-abdominal podem levar à uma elevação da PIC, devido ao aumento da PAS resultante de todo estímulo biológico (THIESEN et al, 2005, MARK et al 2011, ZAMPIERI et al, 2011, PADAYACHY, 2016).

Vale ressaltar que em todos os pacientes em que se avaliou a PIC, os dados apresentaram-se em normalidade, sendo que os maiores desníveis apresentados se deram em discretas elevações de P2 em relação à P1 como aconteceu no paciente 2 do grupo 2, segundo a tabela 2, e que segue a figura 9, abaixo, porém esse paciente não foi escolhido para descrição pois os demais dados de laboratório foram menos acentuados para fazer a interrelação.

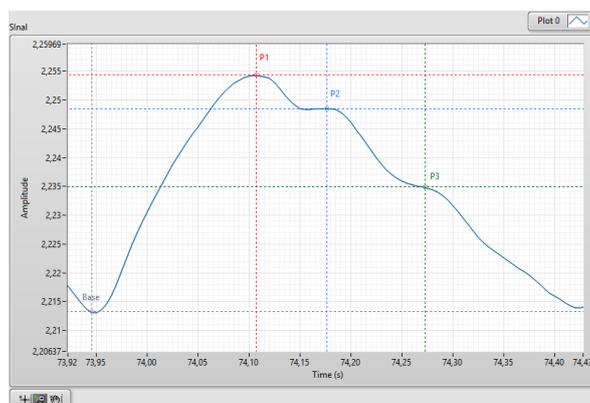


Figura 9- Grafico da PIC do Paciente 2- grupo 2, cuja Relação P2/P1 = 0,855

A escolha dos pacientes citados foi reforçada pelos valores de HbA1C, que somados à CK/CK-MB, troponinas e MPO, nos permitiram apresentar maior relevância da somatória destes componentes para a SCA e ou IAM, conforme descrito por Cho e colaboradores (2015) e reiterado por Lee (2016).

Desta forma, por se tratar de uma pesquisa inovadora, dado a metodologia não invasiva, seus resultados podem trazer maiores esclarecimentos sobre as variáveis que pode acometer o individuo em IAM principalmente no que se refere à pressão intracraniana e comorbidades a ela relacionadas, como por exemplo a cefaléia continuada e o risco para AVE, visto que não se tem ainda nada divulgado ou estudado até o presente momento relacionado à PIC, uma vez que até então esses procedimentos eram de extrema agressividade visto a necessidade da inserção de cateter, e hoje, com o uso de um método não invasivo, essa mensuração se faz facilitada.

7 CONCLUSÃO

Com o presente trabalho, obtiveram-se dados da PIC monitorada em indivíduos acometidos por suspeitas de infarto agudo de miocárdio (com confirmação ou não após demais análises), e também se observou existência de condições complementares ao diagnóstico, evidenciadas pelas análises laboratoriais, de tal forma que se permitisse correlacionar os perfis clínico e laboratorial dos voluntários, com o auxílio dos prontuários. Dado os fatores limitadores desta pesquisa (numero de voluntários, agitação de 10 pacientes inviabilizando a leitura da PIC, momento de avaliação da PIC e tratamentos já iniciados), não foi possível observar diferenças entre os grupos. Não é possível afirmar, entretanto, que não haja alterações mensuráveis de PIC, dado que esta não pôde ser avaliada adequadamente em uma parcela de pacientes que se apresentavam em estado de agitação constante, fosse pela dor ou pela ansiedade. Todos fatores podem ter feito com que coletássemos os dados em fase de decréscimo das ondas P2, ou talvez, numa fase P2 em lenta ascensão.

Os resultados deste trabalho evidenciaram condições favoritas ao IAM e ou SAC, conforme literatura especializada, reforça a necessidade de se avaliar o paciente laboratorialmente, não apenas por um parâmetro, como muitas vezes é feito, (avaliação da CK/CKMB, por exemplo) mas pelo perfil bioquímico-imunológico (troponinas, por exemplo) associado à avaliação clínica.

Apesar de não ter sido encontrada diferença estatística para a mieloperoxidase, foi possível observar alterações para diferentes pacientes com valores superiores ao valor de corte encontrado em literatura científica, o que reforça a necessidade de mais estudos para a inclusão desta enzima como parâmetro laboratorial essencial na avaliação de risco cardiovascular, associando-se a parâmetros tradicionais como lipidograma e PCRus ou parâmetros mais refinados como a troponina.

Portanto, recomendamos a aferição da PIC em pacientes com suspeita de SCA e ou IAM em pesquisas futuras, sendo que o presente trabalho foi o passo inicial para a obtenção destes dados, para que se possa investigar diferentes perfis de PIC monitorada nos diferentes grupos de estudo, que somadas às possíveis alterações laboratoriais bioquímicas e hematológicas, permitam evidenciar sua importância clínica, visando estabelecer uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes acometidos por um IAM.

8 REFERÊNCIAS

ADAMS, J. P.; BELL, D.; MCKINLAY, J. **Neurocritical care: a guide to practical management.** London: Springer, 2010.

AGRAWAL, D. J. HAMMOND JR., AND S. K. SINGH, "Atherosclerosis-related functions of C-reactive protein," **Cardiovascular and Hematological Disorders: Drug Targets**, v.10, n. 4, p. 235–240, 2010.

AKPEK M, KAYA MG, UYAREL H. The association of serum uric acid levels on coronary blood flow in patients with STEMI undergoing primary PCI. **Atherosclerosis.** v.219, p.334–41, 2011.

ALI, F., NAQVI, S.A.S; BISMILLAH, M.; WAJID, N. Comparative analysis of biochemical parameters in diabetic and non-diabetic acute myocardial infarction patients. **Indian Heart Journal.**v. 68, p.325 – 331, 2016.

ALOK AGRAWAL, TOH B. GANG, AND ANTONIO E. RUSIÑOL. Recognition Functions of Pentameric C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease. **Mediators of Inflammation.** 2014.

ALPERT JS, THYGESEN K, ANTMAN E, BASSAND JP: Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol** v.36, p.959-969, 2000.

ARSENAULT, B. J.; STROES, E. S.; BOEKHOLDT, S. M. Is myeloperoxidase a useful marker to predict the risk of cardiovascular events? **Current Cardiovascular Risk Reports**, v. 3, p. 137-143, 2009.

BALDUS, S.; et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. **Circulation**, v.108, p.1440-1445, 2003.

BARBOSA A.P., CABRAL S.A.. Novas terapias para hipertensão endocraniana. **Jornal de Pediatria** . v.79, p.139-148, 2000.

BASAR N, SEN N, OZCAN F, et al. Elevated serum uric acid predicts angiographic impaired reperfusion and 1-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. **J Invest Med.** v.59, p.931–7, 2011.

BASTOS, R.M.R. et AL. Hiperuricemia: um marcador para doença renal crônica pré-clínica? **Jornal Bras. Nefrologia.** v. 31, n.1, p 32-38, 2009.

Biological Markers - MeSH Result disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68015415?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Mesh.Mesh_Result_sPanel.Mesh_RVDocSum. Acesso em 29 de setembro de 2016.

BONOMINI, M. et al. New Treatment Approaches for the Anemia of CKD. **Am J Kidney Dis.** v. 15, 2015.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE; DATASUS. Indicadores e dados básicos em 2008. Taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório em 2006. Disponível em [HTTP://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftom.exe?edb2008/co8.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftom.exe?edb2008/co8.def).

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE; DATASUS. Indicadores e dados básicos em 2014. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM Situação da base nacional em 20/10/2014. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/pobt10uf.def>.

BRASIL.CONSTITUIÇÃO FEDERAL BRASILEIRA. **Imprensa Nacional Brasileira.** 1988.

CAVALCANTI,A.B.; HEINISCH,R.H.; ALBINO,E.C.;ZUNINO,J.N. Diagnostico do Infarto Agudo do Miocardio. Valor da dosagem de mioglobina sérica comparada com a creatinofosfoquinase e sua fração MB. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v.70(2), p.75-80. 1998.

CENEMERO,M.; SOUSA, A.; STAICO,R.; ABIZAIID,A.; FERES,F.; TANAJURA,L.F.; MATTOS, L.A.; CHAVES, A.; PINTO, I.; SARTESCHI, C.; PAES, A.; SOUSA, E. . Avaliação comparativa do valor prognostico de quatro marcadores bioquímicos de lesão miocárdica pós-intervenção percutâneas utilizando stents coronarianos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v.83(especial), p.53-58, 2004.

CHAN,N.G. *BMC Medicine* 2010, **8**:34 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/34>. Acesso em 29 de setembro de 2016.

CZOSNYKA,M.; PICKARD, J.D..Monitoring and interpretation of intracranial pressure. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** . v.75. p.813–821, 2004.

DANESE E, MONTAGNANA M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. **Ann Transl Med.** V.4(10), p.194, 2016.

DIGHE, A.S.; RAO, A; COAKLEY, A.B.; LEWANDROWSKI, K.B.. Analysis of Laboratory Critical Value Reporting ant a Large Academic Medical Center. **Am J Clin Pathol.** v.125, p.758-64, 2006.

DONABENDIAN A. . Los espacios de la salud: aspectos fundamentales de da organización de la atención a la salud, **Ed. INSP/ Fondo de Cultura Económica,** Mexico,1988.

ESPORCATTE, R.; REY. H.C.V.; RANGEL,F.O.D.; ROCHA,R.M.; MENDONÇA FILHO,H.T.F.; DOHMANN,H.F.R.; ALBANESI FILHO, F.M. . Valor preditivo da

mieloperoxidase na identificação de pacientes de alto risco admitidos por dor torácica aguda. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**.v.89(6), p.377-384, 2007.

FAPESP - AGENCIA DE NOTICIAS DA FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Disponível em <http://agencia.fapesp.br/14264> acesso em 25/04/2014.

FONAROW,G.C.. Cardiac Troponina I Assay Diagnostic Module. **UCLA Clinical Practice Guideline**. v.2,1996.

FURTADO, M.V.; POLANCZYK. Triagem de síndrome coronariana aguda na sala de emergência. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**. v.07, p 1-3, 2006.

GODOY, M.F.; BRAILE,D.M.; PURINI NETO, J. . A troponina como marcador de injúria celular miocárdica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 71(4),p. 629-633. 1998.

GROSS, JORGE LUIZ, SILVEIRO, SANDRA PINHO, CANANI, LUÍS HENRIQUE, FRIEDMAN, ROGÉRIO, LEITÃO, CRISTIANE BAUERMANN, & AZEVEDO, MIRELA JOBIM DE. (2007). Nefropatia diabética e doença cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 51(2), p.244-256, 2014.

GRUNDY SM, CLEEMAN JI, MERZ CN, BREWER HB, JR., CLARK LT,HUNNINGHAKE DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. **Circulation** . v.110, p.227-39, 2004.

HABIB, S.S.; KURDI, M.I.;AL ASERI, Z.; SURIYA, M.O. .Níveis de PCR são maiores em pacientes com síndrome coronariana aguda e supradesnivelamento do segmento ST do que em pacientes sem supradesnivelamento do segmento ST. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**.v.96(1), p.13-17, 2011.

HAMM,C.W.; KATHUS,H.A. .New biochemical markers for myocardial cell injury. **Current Opinion Cardiology**. v. 10, p. 355-360,1995.

HANSON,M.;OLSSON,I.;NAUSEEF,W.M. . Biosynthesis, processing, and sorting of human myeloperoxidase. **Archive Biochemystre Biophysic**. v.445, p. 214-224, 2006.

HAYASHI M, DENJOY I, EXTRAMIANA F, MALTRET A, BUISSON NR, LUPOGLAZOFF JM. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Circulation**. v.119(18), p.2426-34, 2009.

HENRY RJ, CHIAMORI N, GOLUB OJ, et al. Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamic-oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase, and lactic acid dehydrogenase. **Am J Clin Pathol.** v.34. p.381-98, 1960.

J. P. CASAS, T. SHAH, A. D. HINGORANI, J. DANESH & M. B. PEPYS. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. **Journal of Internal Medicine.** v.264, p.295–314, 2008.

JUNG, M. Y. et al. Optimal hemoglobin level for anemia treatment in a cohort of hemodialysis patients. **Kidney Res. Clin. Pract.**, v. 34, p. 20-27, 2015.

KARMEN A. A note on the spectrophotometric assay of glutamic-oxaloacetic transaminase in human blood serum. **J Clin Invest.** v.34, p.131-3, 1955.

KAWAGUCHI,R.;OSHIMA,S.;JINGU,M.;TSURUGAYA,H.;TOYAMA,T.;HOSHIZAKI,H.. Usefulness of virtual histology intravascular ultrasound to predict distal embolization for ST-segment elevation myocardial Infarction. **Journal American College Cardiology.** v.50(17), p. 1641-1646, 2007.

KAWAMOTO,T.; OKURA,H.;KOYAMA, Y.; TODA, I.; TAGUCHI, H.;TAMITA, K..The relationship between coronary plaque characteristics and small embolic particles during coronary stent implantation. **Journal American College Cardiology.** v.50(17), p. 1635-1640, 2007.

L.C. Padayachy. Non-invasive intracranial pressure assessment. **Childs Nerv Syst**, vol 1, 2016.

LEE,C;H.; WOO, J.S.; PARK, C.B.; CHO, J.M.; AHN, Y.K.; KIM, C.J.; JEONG, M.H.; KIM, W. Roles of High-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Acute Myocardial Infarction. **Medicine** v. 95,p. 18-36, 2016.

LIMA,L.M.;CARVALHO, M.G.;LOURES-VALE, A.A.;FONSECA NETO, C.P.; GARCIA, J.C.F.; SAAD, J.A.; SOUSA, M.O.. Proteina C-reativa ultrassensível em pacientes com diagnostico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.** v.43 (2), p. 83-86, 2007.

LOPEZ,A.D.;MATHEUS,C.D. .Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002-2030. **Annals Tropical Medicine Parasitology.** v. 100, p. 481-499, 2006.

LOPEZ-SENDÓN, J.; SÁ, E.L. . Nuevos Criterios de diagnostico de infarto de miocárdio: orden en el caos. **Revista Española de Cardiología.** v.54, p.669-674, 2001.

LORIA,V;DATO,I.; GRAZIANI, F.;BIASUCCI, L.M. Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary

syndromes. **Mediators of Inflammation**. v.2008, article ID 135625, DOI:10.1155/2008/135625. 2008.

MARK E, WAGSHUL, PER K EIDE, JOSEPH R MADSEN. The pulsating brain: A review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility.2011. Disponível em: <http://www.fluidsbarrierscns.com/content/8/1/5>, acessado em 05 de setembro de 2016.

MASCARENHAS, S. et al. The new ICP minimally invasive method shows that the Monro-Kellie doctrine is not valid. **Acta Neurochir Suppl**. v. 114, p. 117-120, 2012.

McCORD, J.M. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. **New England Journal Medicine**. v. 312, p. 159-163, 1985.

MELANSON, S.E.F.; GREEN, S.M.; WOOD, M.J.; NEILAN, T.G.; LEWANDROWSKI, E.L. . Elevation of myeloperoxidase in conjunction with cardiac-specific markers after marathon running. **American Journal Clinical Pathology**. v.126, p. 888-893, 2006.

MONTERA, M.N. . Biomarcadores em cardiologia- Parte 1. Na insuficiência cardíacas e nas cardiomiopatias específicas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 103(6), p. 451-459, 2014.

MORGADO, L. Monitorar sem invadir. Instituto Ciência Hoje. Publicado em: 12/09/2011 Disponível em: <http://cienciahoje.uol.com.br/noticias/2011/09/monitorar-sem-invadir/?searchterm=Monitorar%20sem%20invadir> Acesso em 26/04/2014.

MORGADO, L. Monitorar sem invadir. Instituto Ciência Hoje. Publicado em: 12/09/2011. Disponível em: <http://cienciahoje.uol.com.br/noticias/2011/09/monitorar-sem-invadir/?searchterm=Monitorar%20sem%20invadir> Acesso em 26/04/2014.

National Academy of Clinical Chemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice **Guidelines. Clinical Chemistry**. v53:4, p. 547-574, Abril 2007.

NICHOLLS, S.J.; HAZEN, S.L.. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. **Arterioscler Thromb Vascular Biology**. v.25, p. 1102-1111, 2005.

OMIDVAR, B., AYATOLLAHI, F., ALASTI M. . The prognostic role of serum uric acid level in patients with acute ST elevation myocardial infarction. **J Saudi Heart Assoc**. v.24, p.73–78, 2012.

PESARO, Antonio Eduardo P. et al. Influência de leucócitos e glicemia no prognóstico de pacientes com infarto agudo do miocárdio. **Arq. Bras. Cardiol**. v.92, n.2, p.88-93, 2009.

PIOVEZAN, S. Pesquisadores desenvolvem novos meios de medir pressão intracraniana. 2015. Disponível em: < <http://g1.globo.com/sp/sao-carlos-regiao/noticia/2015/03/pesquisadores-desenvolvem-novos-meios-de-medir-pressao-intracraniana.html> > Acesso em: 15/11/2015.

RAMOS, A.M.; PELLANDA, L.C.; GUS, I.; PORTAL, V.I. Marcadores inflamatórios da doença cardiovascular em idosos. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**. v.92(3), p.233-240. 2009.

ROMAN, R.M.; WENDLAND, A.E.; POLANCZYK, C.A. Mieloperoxidase e doença arterial coronariana: da pesquisa à prática clínica. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**. v.91(1), p. e12- e19.2007.

SÁ JUNIOR, L.S.M. Desconstruindo a definição de saúde. **Jornal do Conselho Federal de Medicina (CFM)** jul/ago/set 2004, pg 15-16. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/index.asp?opcao=bibliotecaJornalJulAgoSet2004#> (acesso 27/09/2016)

SANGIORGI, G.M.; CLEMENTI, F.; COLA, C.; BIONDI-ZOCCAI, G. Plaque vulnerability and related coronary event prediction by intravascular ultrasound with virtual histology: "it's a long way to tipperary"? **Catheter Cardiovascular Intervention** . v.70(2), p. 203-210, 2007.

SCHERR, C.; RIBEIRO, J.P. Gênero, Idade, Nível Social e Fatores de Risco Cardiovascular: Considerações Sobre a Realidade Brasileira. **Arq Bras Cardiol**. v. 93(3), p.e54– e56, 2009.

SILVA, S.H.; MORESCO, R.N. Biomarcadores Cardíacos na Avaliação da Síndrome Coronariana Aguda. **Scientia Médica**. v.21(3), p. 132-142, 2011.

SIQUEIRA, D.A.A.; SOUZA, A.G.M.R.; COSTA JUNIOR, J.R.; COSTA, R.A.; STAICO, R.; TANAJURA, L.F.L.; CENTEMERO, M.P.; FERES, F.; ABIZAD, A.A.C.; SOUSA, J.E.M. Correlação da Composição de Placas à Histologia Virtual com proteína C-Reativa. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**. v.101(1), p. 78-86, 2013.

SUNG WOO CHO, BYUNG GYU KIM, BYUNG OK KIM, YOUNG SUP BYUN, CHOONG WON GOH, KUN JOO RHEE, HYUCK MOON KWON, BYOUNG KWON LEE. Hemorheological and Glycemic Parameters and HDL Cholesterol for the Prediction of Cardiovascular Events. **Arq Bras Cardiol**. V.106(1), p.:56-61, 2016.

THYGENSEN, K.; ALPERT, J.S.; JAFFE, A.S.; SIMOONS, B.R.; CHAITMAN, B.R.; WHITE, H.D. Documento de consenso de expertos. Tercera definición universal del infarto de miocardio. **Revista Española de Cardiología**. v.66(2), p.132 e1-e15. 2013.

VASAN, R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. **Circulation** v.113, p.2335-2362, 2006.

VELLOSA, J.C.R.; PARABOCZ, G.C.; MANENTE, F.A.; RIBAS, J.T.; LIMA, L.W. . Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v.34(3), p.305-312, 2013.

ZAIRIS, M.N.; LYRAS, A.G.; BIBIS, G.P.; PATSOURAKOS, N.G.; MAKRYGIANNIS, S.S.; KARDOULOS, A.D. . Association of inflammatory biomarkers and cardiac troponin I with multifocal activation of coronary artery tree in the setting of non-ST- elevation acute myocardial infarction. **Atherosclerosis**. v. 182(1), p. 161-167, 2005.

ZOURIDAKIS, E.; AVANZAS, P.; ARROYO-ESPLIGUERO, R.; FREDERICKS, S.; KASKI, J.C.. . Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. **Circulation**. V.110(13), p. 1747-1753, 2004.

ANEXO 01 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
Av.: Gen. Carlos Cavalcanti, 4748 CEP: 84030-900 Bloco M, Sala 12
Campus Uvaranas Ponta Grossa Fone: (42) 3220.3108 e-mail: seccoep@uegp.br

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Você esta sendo convidada (o) a participar da pesquisa com o título: **“Análise da Pressão intracraniana (PIC) associada à avaliação laboratorial de indivíduos com elevação sérica de creatina fosfoquinase: uma avaliação de risco cardiovascular”**, sob responsabilidade do Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso, do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da UEPG, com a participação do farmacêutico bioquímico Anderson José de Melo e Silva.

Esta pesquisa tem por objetivo verificar se há alterações na pressão de dentro do crânio ("cabeça") da pessoa através de um aparelho em que não há agressão física ou ferimentos, relacionando os resultados de exames de sangue, com a finalidade de indicar o uso do aparelho na prevenção de problemas relacionados ao INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. Os dados serão divulgados através de resumos em congresso e/ou artigos, sem que seu nome apareça.

Para tanto, você será submetido às seguintes etapas: 1) responder um questionário oral; 2) medição da pressão arterial e do peso; 3) avaliação da pressão no crânio em posição sentado em cadeira, colocando uma fita elástica em torno da cabeça, por um período de 5 à 15 minutos; 4) seu sangue será colhido para que sejam feitos exames nos laboratórios do Pronto Socorro Municipal de Ponta Grossa e da Universidade Estadual de Ponta Grossa, para ajudar a avaliarmos se houve infarto agudo de miocárdio; 5) seus dados médicos serão utilizados para a pesquisa.

Eu, _____ li (e ou fui informado por meio de leitura), dos passos que estarei participando da pesquisa em questão, portanto, este termo esclarece que fui orientado(a) quanto a esta pesquisa e que também concordo, voluntariamente em participar desta pesquisa, sabendo que não receberei ou pagarei nenhum valor econômico pela minha participação. Estou ciente que não tenho obrigação de participar do estudo e que posso sair dele em qualquer momento sem sofrer qualquer dano. Em caso de dúvidas, posso entrar em contato com qualquer um dos membros da pesquisa ou com a Comissão de Ética em Pesquisa da UEPG:

José Carlos Rebuglio Velloso /UEPG campus Uvaranas, Bloco M, sala 21.
Telefone: (42) 3220-3113.

Anderson Jose de Melo e Silva/UEPG campus Uvaranas, Bloco M, sala 21/Lab. PS
Telefone: (42) 9991-1646.

Comitê de Ética em Pesquisa/UEPG campus Uvaranas, Bloco M, sala 100.
Telefone: (42) 3220-3108.

ANEXO 02 - INFORMAÇÕES NECESSÁRIAS PARA PESQUISA



Universidade Estadual de Ponta Grossa
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

ENTREVISTA ASSISTIDA1. **Paciente:** _____

Código: _____

2. **Data de Nascimento:** ___/___/___ **Idade:** _____3. **PESO:**_____ **ALTURA:**_____4. **Nível de escolaridade:**

() analfabeto

() ensino fundamental : (a)incompleto (b)incompleto

() ensino médio: (a)incompleto (b)incompleto

() ensino superior: (a)incompleto (b)incompleto

5. **Fumante:** ()SIM ()NÃO6. **Etilista:** ()SIM ()NÃO7. **Usuario de drogadição:** ()SIM ()NÃO8. **Doença(s) Base:**

()Diabetes mellitus tipo 1(insulino dependente)

()Diabetes mellitus tipo 2(não insulino dependente)

()Obesidade – grau: ()SOBREPESO ()I ()II ()III ()OM

()NEFROPATIA

()DPOC: _____

()HEPATOPATIA: _____

()HAS: _____

()DISTURBIOS CIRCULATÓRIOS: _____

()DISTURBIOS METABOLICOS LIPEMICOS: _____

9. **Comorbidades:**

10. **Medicamentos:**

11. Internamento:

- a. recente? ()SIM ()NÃO
 b. RELACIONADO AO CORAÇÃO? ()SIM ()NÃO
 c. IAM ANTERIOR(es) ()SIM ()NÃO

1. Se sim, há quanto tempo?

_____ Motivo? _____

12. Horário do Início da dor toraxica:

- a. Dia: _____ horário: _____
 b. Sintomas: _____

13. Horário do Atendimento à dor toraxica:

- a. Dia: _____ horário: _____

14. Horário da Coleta de amostra bioquímica e aferição de PIC:

- a. Dia: _____ horário: _____

Anotações: _____

MEDIÇÕES

Variáveis	Admissão hospitalar <i>Entrada dia: __/__/2015</i> <i>Hora: ____h</i>
Pressão intracraniana	
Pressão arterial	
CK total (UI)	
CK-MB (UI)	

ANEXO 03 - INFORMAÇÕES NECESSÁRIAS PARA PESQUISA



Universidade Estadual de Ponta Grossa
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

1. Paciente: _____ Código: _____

Gênero: (a)M (b)F Fone contato: (____) _____

Resultados laboratoriais:

a. Hemograma:

Eritrócitos: _____

Hgb: _____

Htc/VG: _____

VCM: _____

HCM: _____

CHCM: _____

RDW.: _____

Leucocitos: _____

Eos: ____% Bas: ____% Linf tip. : ____% Linf atip. : ____% Mono: ____%

Mieloc. : ____% Metamieloc. : ____% Baston. : ____% Segm: ____%

Plaquetas: _____

OBS: _____

b. Imunologia:

1. CK:

2. CK-MB:

3. Troponinas:

4. Outros:

c. Bioquímica:

1. Glicemia:

2. Hemoglobina Glicada:

3. Àcido Úrico:
4. Ureia:
5. Creatinina:
6. Triglicéridos:
7. Colesterol total:
8. HDL-col:
9. LDL-col:
10. PCR us:
11. TGO/AST:
12. TGP/ALT:
13. Cálcio:
14. LDH:

d. Dados de stress oxidativo:

1. Mieloperoxidase:

2. Resultados laboratoriais (outras informações):



PREFEITURA MUNICIPAL DE PONTA GROSSA
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

CARTA DE AUTORIZAÇÃO

Eu, ANGELA CONCEIÇÃO OLIVEIRA POMPEU, responsável pela Secretaria Municipal de Saúde de Ponta Grossa, autorizo a realização do Projeto “ANÁLISE DA PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC) ASSOCIADA À AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE INDIVÍDUOS COM ELEVAÇÃO SÉRICA DE CREATINA FOSFOQUINASE: UMA AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR”, do acadêmico ANDERSON JOSÉ DE MELO E SILVA, condicionando para o início de execução das atividades, a entrega à Secretaria Municipal de Saúde, o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa, aprovando a realização do referido Projeto.

Ressalto que qualquer publicação oriunda desta pesquisa, deverá constar o nome e o logotipo desta Instituição.

Ponta Grossa, 5 de fevereiro de 2016


ANGELA CONCEIÇÃO OLIVEIRA POMPEU
Secretária Municipal de Saúde



PREFEITURA MUNICIPAL DE PONTA GROSSA

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

LABORATÓRIO MUNICIPAL DR ALFREDO BERGER- UNIDADE: Pronto Socorro Municipal / Hospital Municipal Dr. Amadeu Puppi

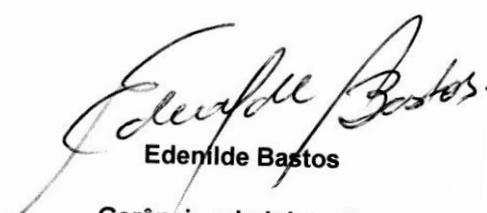
Ponta Grossa 05 de FEVEREIRO de 2016

A gerencia técnica e a gerencia administrativa do Laboratório Municipal de Análises Clínicas Dr Alfredo Berger- unidade Pronto Socorro Municipal/ Hospital Dr Amadeu Puppi informam que permitirão a execução de coleta de dados dos pacientes a serem inseridos no projeto de pesquisa intitulado **“ANÁLISE DA PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC) ASSOCIADA À AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE INDIVÍDUOS COM ELEVAÇÃO SÉRICA DE CREATINA FOSFOQUINASE: UMA AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR”**, sob desenvolvimento do mestrando Anderson Jose de Melo e Silva, e orientação do Professor Doutor José Carlos Rebuglio Velloso, lembrando que os mesmos apenas serão permitidos respeitando-se avaliação de comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa- COEP/UEPG bem como sob sigilo segundo consentimento esclarecido informado, pela resolução CNS no.: 196/1996.

Atenciosamente;


Rosana dos Santos

Gerência Técnica


Edenilde Bastos

Gerência administrativa



PREFEITURA MUNICIPAL DE PONTA GROSSA
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
PRONTO SOCORRO MUNICIPAL / HOSPITAL MUNICIPAL DR. AMADEU PUPPI

Ponta Grossa 05 de FEVEREIRO de 2016

A gerencia administrativa da unidade Pronto Socorro Municipal/ Hospital Dr Amadeu Puppi informa que permitirá a execução de coleta de dados dos pacientes a serem inseridos no projeto de pesquisa intitulado **“ANÁLISE DA PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC) ASSOCIADA À AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE INDIVÍDUOS COM ELEVAÇÃO SÉRICA DE CREATINA FOSFOQUINASE: UMA AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR”**, sob desenvolvimento do mestrando Anderson Jose de Melo e Silva, e orientação do Professor Doutor José Carlos Rebuglio Velloso, lembrando que os mesmos apenas serão permitidos respeitando-se avaliação de comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa- COEP/UEPG bem como sob sigilo segundo consentimento esclarecido informado, pela resolução CNS no.: 196/1996.

Atenciosamente;


Karen Marian da Costa Agner
Gerência administrativa



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA

**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP****TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO DO
PESQUISADOR RESPONSÁVEL**

Eu, **JOSE CARLOS REBUGLIO VELLOSA**, pesquisador responsável pelo projeto **ANÁLISE DA PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC) ASSOCIADA À AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE INDIVÍDUOS COM ELEVÇÃO SÉRICA DE CREATINA FOSFOQUINASE: UMA AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR**, declaro estar ciente e que cumprirei os termos da Resolução 196 de 09/10/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e declaro:

1. assumir o compromisso de zelar pela privacidade e sigilo das informações;
2. tornar os resultados desta pesquisa públicos sejam eles favoráveis ou não; e
3. comunicar a COEP da Universidade Estadual de Ponta Grossa sobre qualquer alteração no projeto de pesquisa, nos relatórios anuais ou através de comunicação protocolada, que me forem solicitadas

PONTA GROSSA, 05 de FEVEREIRO de
2016.


assinatura

**TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO DO
PESQUISADOR RESPONSÁVEL**

Eu, **PEDRO RICARDO SOUZA COMPASSO**, pesquisador responsável pela **ANÁLISE DA PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC) ASSOCIADA À AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE INDIVÍDUOS COM ELEVAÇÃO SÉRICA DE CREATINA FOSFOQUINASE: UMA AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR**,

declaro estar ciente e que cumprirei os termos da Resolução 196 de 09/10/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e declaro:

1. assumir o compromisso de zelar pela privacidade e sigilo das informações;
2. tornar os resultados desta pesquisa públicos sejam eles favoráveis ou não; e
3. comunicar a COEP da Universidade Estadual de Ponta Grossa sobre qualquer alteração no projeto de pesquisa, nos relatórios anuais ou através de comunicação protocolada, que me forem solicitadas

PONTA GROSSA, 05 de FEVEREIRO
de.2016



assinatura



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA

**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP****TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO DOS
DEMAIS PESQUISADORES (EQUIPE)**

Eu, ANDERSON JOSE DE MELO E SILVA pesquisador participante do projeto **ANÁLISE DA PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC) ASSOCIADA À AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE INDIVÍDUOS COM ELEVAÇÃO SÉRICA DE CREATINA FOSFOQUINASE: UMA AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR** declaro estar ciente e que cumprirei os termos da Resolução 196 de 09/10/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e declaro:

1. assumir o compromisso de zelar pela privacidade e sigilo das informações;
2. tornar os resultados desta pesquisa públicos sejam eles favoráveis ou não; e
3. comunicar a COEP da Universidade Estadual de Ponta Grossa sobre qualquer alteração no projeto de pesquisa, nos relatórios anuais ou através de comunicação protocolada, que me forem solicitadas

PONTA GROSSA , 05 de FEVEREIRO de
2016 .

Dr. Pedro Ricardo S. Compasso
CRM 23.008
PNEUMOLOGIA


assinatura