

SOLANGE BORDIGNON

**Correlação entre os níveis sanguíneos da proteína
S100B e do NT-proBNP em portadores de
cardiomiopatia dilatada**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Medicina

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Bacal

Co-Orientador: Prof. Dr. Diogo Onofre

Gomes de Souza

São Paulo

2008

SOLANGE BORDIGNON

**Correlação entre os níveis sanguíneos da proteína
S100B e do NT-proBNP em portadores de
cardiomiopatia dilatada**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Medicina

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Bacal

Co-Orientador: Prof. Dr. Diogo Onofre

Gomes de Souza

São Paulo

2008

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bordignon, Solange

Correlação entre os níveis sanguíneos da proteína S100B e do NT-proBNP em portadores de cardiomiopatia dilatada / Solange Bordignon – São Paulo, 2008

Tese (doutorado)—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardiologia-Pneumologia.

Área de Concentração: Cardiologia.

Orientador: Fernando Bacal.

Co-orientador: Diogo Onofre Gomes de Souza.

Descritores: 1. Insuficiência cardíaca 2. Cardiomiopatia dilatada 3. Peptídeos natriuréticos 4. Marcadores biológicos.

USP/FM/SBD-398/08

DEDICATÓRIA

A minha mãe e ao meu pai (que tão precocemente partiu),

Por me ensinarem, desde a mais tenra infância,

a importância do estudo, do trabalho,

do respeito, da honestidade

e do amor a vida

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Bacal, pelo aprendizado e oportunidade de poder conviver com seus conhecimentos e pelo seu exemplo de retidão de conduta profissional e pessoal, transformando a amizade em profunda admiração

Ao meu querido co-orientador, Prof. Dr. Diogo Onofre de Souza, por seu carinho, respeito e atenção as minhas dúvidas, dificuldades e angústias e também por seus ensinamentos e pela certeza que sempre teria sua retaguarda

Ao grande Prof. Luis Valmor Cruz Portela (Roska) por ter me acolhido e me ensinado tantas vezes com sua experiência, atenção e empenho, que em muito facilitou esta pesquisa

Ao colega e amigo Guilherme S. Mazzini, por todo o apoio, pela ajuda nas horas de elaboração e auxílio nas horas mais difíceis, tornando-se também responsável pela conclusão deste trabalho

Ao colega Paulo Roberto Prates, pelas valiosas contribuições e sugestões, além do inestimável apoio, minha admiração e meu muito obrigada

Ao Prof. Dr. Ivo A. Nesralla e Prof. Edemar Pereira pelo apoio e incentivo

À Comissão de Pós-Graduação, em especial as Sras Eva M. G. de Oliveira, Juliana Lattati Sobrinho e Neusa Rodrigues Dini pela disponibilidade e incansável colaboração

Aos colaboradores do Laboratório de Bioquímica do Departamento de Bioquímica/ICBS da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e do Laboratório de Insuficiência Cardíaca e Transplantes do INCOR que com muito profissionalismo colaboraram na realização deste trabalho

Ao Prof. Dr. Edimar Bocchi pelo estímulo e confiança

Minha incessante gratidão a todos os pacientes e voluntários que, ao concordar espontaneamente com esta pesquisa, tornaram-na factível

A meus colegas médicos (em especial ao Luiz Carlos Waihrich e Paulo Roberto Oliveira) que se esforçaram para me substituir em plantões, que toleraram minha ansiedade e angústia, fazendo com que eu me sentisse muito especial

A todos os meus amigos pela amizade, companherismo, paciência e apoio

A todos os meus familiares, em especial minha irmã Clairê e meu irmão Sérgio, que vibram com minhas conquistas e torcem por mim, apesar da minha quase sempre ausência

Às queridas amigas Clenise Machado, Ione Picanço da Silveira, Lídia Zytynski Moura (mentora de minha ida para São Paulo-USP), Nélia Bueno, Rosana Campos da Fonseca e Sílvia M. Martins, pelo estímulo e apoio

À Prof. Vânia Naomi Hirakata pela disponibilidade e orientação estatística neste trabalho

Ao querido amigo Ângelo de Souza pelo apoio e colaboração na elaboração da formatação e finalização deste trabalho.

Ao Maurício Reche pela prontidão e pelo esforço.

Ao Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/ Fundação Universitária de Cardiologia, berço da minha formação cardiológica e verdadeira segunda casa, Instituição que me ensinou a ter o compromisso com o próximo, com a pesquisa e com a verdadeira formação médica e acadêmica

A todos que de uma forma ou outra me apoiaram nesta caminhada,

MUITO OBRIGADA!

Meu especial agradecimento a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - Edital MCT - CNPq/MS - SCTIE - DECIT - DAF - Número 54/ 2005).

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento da publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. – São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação – SBD/ FMUSP, 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE QUADROS	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE ANEXOS	
LISTA DE FORMULÁRIOS	
LISTA DE ABREVIATURAS	
LISTA DE SÍMBOLOS	
LISTA DE SIGLAS	
RESUMO	
SUMMARY	
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA.....	1
1.1.1 Proteína S100B.....	1
1.1.2 Insuficiência Cardíaca	6
1.1.3 Insuficiência Cardíaca Descompensada.....	18
1.1.4 Remodelamento Cardíaco.....	20
1.1.5 Cardiomiopatia Dilatada	22
1.1.6 Peptídeo Natriurético Cerebral	24
2 RELEVÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA	34
3 HIPÓTESES	37
4 OBJETIVOS	40
4.1 OBJETIVO GERAL	40
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40

5 MÉTODOS'	42
5.1 CASUÍSTICA.....	42
5.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	42
5.2.1 Pacientes	42
5.2.1.1 Critérios de Inclusão dos Pacientes	43
5.2.1.2 Critérios de Exclusão dos Pacientes	44
5.2.2 Grupo Controle	46
5.2.2.1 Critérios de Inclusão do Grupo Controle	46
5.2.2.2 Critérios de Exclusão do Grupo Controle	48
5.3 MÉTODOS – EXECUÇÃO DA PESQUISA	49
5.3.1 Coleta de sangue	49
5.3.2 Dosagem da proteína S100B	49
5.3.3 Dosagem de NT-proBNP	50
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	51
6 ANÁLISE CRÍTICA DOS RISCOS E BENEFÍCIOS	54
7 RESULTADOS	56
7.1. CARACTERÍSTICAS DOS INDIVÍDUOS.....	56
7.1.1 Avaliação Ecocardiográfica	62
7.1.2 Medidas de NT-proBNP e proteína S100B	62
8 DISCUSSÃO	69
9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	77
10 CONCLUSÕES	79
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

**LISTA DE FIGURAS, QUADROS, TABELAS
ANEXOS E FORMULÁRIOS**

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 – Diagrama demonstrando a história natural da IC	16
Figura 2 – Fluxograma de avaliação diagnóstica na IC	17
Figura 3 – Remodelamento ventricular	21
Figura 4 – Diagrama da dinâmica do estudo	44
Figura 5 – Níveis de S100B e NTproBNP e classe funcional	61
Figura 6 – Concentração sérica de NT-proBNP	63
Figura 7 – Concentração sérica de S100B	64
Figura 8 – Dados da média dos grupos controle e pacientes	65
Figura 9 – Valores de mediana e análise emparelhada dos grupos controle e pacientes	66
Figura 10 – Correlação entre os níveis séricos da proteína S100B e NT-probnp	67

LISTA DE QUADROS

	Pág.
Quadro 1 - Classificação da Etiopatogenia da IC	9
Quadro 2 - Indicações para solicitação de BNP	27

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 - Diagnóstico Clínico da Insuficiência Cardíaca	10
Tabela 2 - Classificação da IC	15
Tabela 3 - Características Diferenciais da Insuficiência Cardíaca Descompensada Aguda e Crônica	19
Tabela 4 - Fatores que alteram os níveis de BNP	29
Tabela 5 - Critérios de Inclusão do Grupo de Pacientes	43
Tabela 6 - Critérios de Inclusão do Grupo Controle	47
Tabela 7 - Características do grupo de pacientes e do grupo controle	57
Tabela 8 - Etiologia do grupo de pacientes com cardiomiopatia dilatada	59
Tabela 9 - S100B e NT-proBNP estratificados por Classes Funcionais (NYHA).	61

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido	102
Anexo 2 - Planilha A. Dados Gerais / pacientes com cardiomiopatia dilatada	103
- Planilha B. Dados Gerais / pacientes com cardiomiopatia dilatada	104
- Planilha C. Dados Gerais / pacientes com cardiomiopatia dilatada	105
- Planilha D. Dados Gerais / medicamentos	106
- Planilha E. Dados Gerais / medicamentos	108
Anexo 3 - Planilha A. Índice de massa corporal do grupo de pacientes e do grupo controle	109
- Planilha B. Índice de massa corporal do grupo de pacientes e do grupo controle	110
Anexo 4 - Classe Funcional – NT-proBNP – S100B	112
Anexo 5 - Características do grupo controle	113
Anexo 6 - Planilha A. Emparelhamento NT-proBNP	114
- Planilha B. Emparelhamento S100B	115
Anexo 7 - Planilha A. Ecocardiograma	116
- Planilha B. Ecocardiograma	117
- Planilha C. Ecocardiograma	118
- Planilha D. Ecocardiograma	119
- Planilha E. Ecocardiograma	120
- Planilha F. Ecocardiograma	121
- Planilha G. Ecocardiograma	122
- Planilha H. Ecocardiograma	123

Anexo 8 - Dados sobre a pesquisa científica	124
Anexo 9 - Registro das Explicações do pesquisador ao paciente ou seu representante legal	125
Anexo 10 - Esclarecimentos pelos pesquisadores sobre a garantia do sujeito da pesquisa	128
Anexo 11 - Informações da equipe responsável pelo acompanhamento da pesquisa	129
Anexo 12 - Observações complementares	130
Anexo 13 – Consentimento pós-esclarecido	131
Anexo 14 – Instruções para preenchimento	132

LISTA DE FORMULÁRIOS

	Pág.
Formulário 1 - Coleta de Exames e Agendamento de Consultas	134
Formulário 2 - Dados Pessoais, História Clínica, Exames Preliminares	135
Formulário 3 - Resultado de Exames (Grupo de Pacientes)	136
Formulário 4 - Resultado de Exames (Grupo Controle)	138

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS

et al.	e outros
ex.	exemplo
Fig.	Figura
Tab.	Tabela

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor que
>	Maior que
=	Igual a
±	Mais ou menos
cm	Centrímetros
dl	Decilitro
g	Gramma
kDa	Quilodalton
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
L/min	Litro por minuto
mg	Miligramma
mL/min	Mililitro por minuto
mm/m ²	Milímetros por metro quadrado
ng	Nanogramma
nm	Nanomolar
UI	Unidades internacional

LISTA DE SIGLAS

ACFA	Arritmia cardíaca por fibrilação atrial
AC U	Ácido úrico
ALB	Albumina
BAV	Bloqueio atrioventricular
BIL D	Bilirrubina direta
BNP	Peptídeo natriurético cerebral do tipo B
CEC	Circulação extracorpórea
CK	Creatinofosfoquinase
CKMB	Creatinofosfoquinase fração MB
CMD	Cardiomiopatia dilatada
CMV	Citomegalovírus
COL	Colesterol total
Creat	Creatinina
DC	Débito cardíaco
DCM	Dilated cardiomyopathy
DDFVE	Diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo
DLP	Dislipidemia
DM	Diabete mellitus
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica

ECG	Eletrocardiograma
ETIL	Etilismo
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
F. Encurt.	Fração de encurtamento
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FNT-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
GASTR	Gastrite
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICBS	Instituto de Ciências Básicas da Saúde
ICD	Insuficiência cardíaca descompensada
IC/FUC	Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia
IL	Interleucina
INCOR	Instituto do Coração
IMC	Índice de massa corporal
IV	Intravenoso
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HDL	High density lipoprotein
HEP	Hepatite
HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida

LDL	Low density lipoprotein
MEC	Matriz extra-celular
NYHA	New York Heart Association
NT-proBNP	Porção N-terminal do pro-hormônio peptídeo natriurético do tipo B
PCR	Proteína C reativa
PSA	Antígeno prostático específico
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de filtração glomerular
TAB	Tabagismo
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
TOX	Toxoplasmose
TRANS	Transfusão de sangue
TRIG	Triglicerídeos
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

RESUMO

RESUMO

Bordignon S. Correlação entre os níveis sanguíneos da proteína S100B e do NT-proBNP em portadores de cardiomiopatia dilatada [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

A proteína S100B é considerada um marcador bioquímico para lesão cerebral. Entretanto, foi demonstrado que há liberação de S100B em coração isolado de rato. Neste estudo, investigou-se os níveis séricos de S100B em pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada (CMD).

Métodos e Resultados: Foram selecionados 21 pacientes com CMD, excluindo qualquer condição que pudesse influenciar os níveis séricos de S100B. O grupo controle foi composto por 21 indivíduos pareados por sexo e idade. Ambos os grupos foram submetidos à avaliação clínica, ecocardiográfica, mensuração da proteína S100B e de NT-proBNP (expressos como mediana [variação interquartil]). Os níveis de NT-proBNP no grupo de pacientes (1462 pg/ml [426 - 3591]) foram maiores do que no grupo controle (35 pg/ml [29 - 55]); $P < 0.001$. Os níveis de S100B foram maiores no grupo de pacientes (0.051 µg/L [0.022 - 0.144]) do que no grupo controle (0.017 µg/L [0.003 - 0.036]); $P = 0.009$. Houve correlação positiva entre os níveis séricos de S100B e NT-proBNP somente no grupo de pacientes (Coeficiente de Spearman $r = 0.534$; $P = 0.013$).

Conclusão: A proteína S100B está aumentada na CMD. Embora não possamos excluir a influência de dano cerebral, houve uma correlação positiva entre os níveis séricos de S100B e NT-proBNP em pacientes com CMD.

Descritores: 1. Insuficiência cardíaca 2. Cardiomiopatia dilatada 3. Peptídeos natriuréticos 4. Marcadores biológicos.

SUMMARY

SUMMARY

Bordignon S. Correlação entre os níveis sanguíneos da proteína S100B e do NT-proBNP em portadores de cardiomiopatia dilatada [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008

The S100B protein is considered a biochemical marker for brain injuries. However, the isolated rat heart releases S100B. In this study, the serum levels of S100B was investigated in dilated cardiomyopathy (DCM) patients in order to evaluate its levels in heart disease.

Methods and Results: It was selected DCM patients, excluding any condition that could influence S100B serum levels. Control individuals were sex and age matched. Both groups were submitted to clinical evaluation and echocardiography. The S100B and NT-proBNP serum levels (expressed as median [interquartile range]) were measured. NT-proBNP levels in patients group (1462 pg/ml [426 - 3591]) were higher than in controls (35 pg/ml [29 - 55]); $P < 0.001$. S100B serum levels were higher in patients group (0.051 $\mu\text{g/L}$ [0.022 - 0.144]) than in controls (35 pg/ml [29 - 55]); $P < 0.001$. S100B serum levels were higher in patients group (0.051 $\mu\text{g/L}$ [0.022 - 0.144]) than in controls (0.017 $\mu\text{g/L}$ [0.003 - 0.036]); $P = 0.009$. Additionally, a positive correlation between S100B and NT-proBNP serum levels only in patients group (Spearman's coefficient $r = 0.534$; $P = 0.013$) was found .

Conclusions: Although the influence of S100B from brain cannot rule out, the positive correlation between S100B and NT-proBNP levels in DCM patients points to the myocardium as the main source for the rise in S100B serum levels.

Key Words: 1. Heart failure 2. Dilated cardiomyopathy 3. Natriuretic peptides
4. Biochemical marker.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

1.1.1 Proteína S100B

A proteína S100B é uma proteína astrocitária considerada como marcador periférico de lesão do sistema nervoso central (SNC), podendo ser quantificada em soro ou líquido céfalo-raquidiano^{1,2,81}. Os níveis da proteína S100B no sangue e no líquido se correlacionam com a extensão, tipo e intensidade do dano ao SNC^{3,4}.

Embora o papel fisiológico da proteína S100B ainda não seja precisamente conhecido, está bem descrito que seus níveis no sangue e no líquido cérebro-espinal^{95,96} estão aumentados em vários distúrbios agudos e crônicos envolvendo o SNC^{5,97}. Alterações nos níveis sanguíneos geralmente estão relacionados com diversos fatores^{6,7} que afetam sua síntese, distribuição e metabolismo no SNC incluindo injúria astrocítica aguda e gliose reativa, bem como podem ainda refletir alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica⁸. Entretanto, em alguns casos, a expressão extracerebral da proteína deve ser valorizada⁹. Tem sido descrito que a quantificação dos níveis da proteína S100B em líquido céfalo-raquidiano e sangue correlaciona-se com a intensidade e a extensão das agressões ao SNC, o que permite sua utilização em estudos como marcador

bioquímico de lesão ou disfunção cerebral¹⁰⁻¹².

A S100B é uma proteína ligante de cálcio, de massa molecular de 21 quilodalton (kDa), expressa principalmente por astrócitos. A proteína S100B tem funções intracelulares, como modulação de proteínas do citoesqueleto e do ciclo celular, podendo ser secretada pelos astrócitos e também desenvolver atividades extracelulares, que parecem depender de sua concentração. Estudos "*in vitro*" demonstraram que, no meio extracelular, em concentrações nanomolares (nm), a proteína S100B atua como fator trófico, promovendo proliferação astrogliar e desenvolvimento neuronal, enquanto que em concentrações micromolares pode induzir morte neuronal e glial por apoptose^{13,14}.

A proteína S100B foi descrita pela primeira vez em 1965¹⁵. Esta proteína é predominantemente cerebral (95%), secretada no citosol de astrócitos¹⁶, células de Schwann, adipócitos, condrócitos e melanoma^{91,92}. Entretanto, crescentes evidências sugerem a influência de fontes extracerebrais em seus níveis periféricos⁹⁰.

Em condições normais, a proteína S100B não faz parte das substâncias presentes no plasma sanguíneo, porém, seu surgimento no líquido plasmático acontece após isquemia/ hemorragia cerebral, trauma craniano e após a circulação extracorpórea (CEC).

As lesões neurológicas ocupam um papel importante no contexto das

complicações pós-operatórias de cirurgia cardíaca. Estudos em humanos demonstraram um aumento precoce na concentração sérica de S100B após cirurgia cardíaca^{21,37,91,92} com CEC, correlacionada com disfunção neuronal e/ ou como um marcador periférico de dano neurológico^{38,39,97}. A resposta inflamatória pode contribuir com a lesão encefálica, principalmente nas regiões que sofreram algum grau de hipoperfusão, fenômeno conhecido como lesão pós-reperfusão. Durante a CEC, a exposição do sangue à superfície não endotelial ativa a cascata da coagulação, o sistema fibrinolítico e o complemento, bem como favorecem a desgranulação leucocitária e a liberação de radicais livres. As regiões encefálicas que eventualmente sofreram algum grau de hipoperfusão ou isquemia por microembolização, teriam maior probabilidade de agravamento das lesões pela ação da cascata da inflamação, que poderia causar pequenas lesões com importante consequência clínica.

A liberação precoce de S100B após cirurgia cardíaca com CEC, esta relacionada a disfunção neuronal e/ ou dano neurológico, idade avançada e CEC mais prolongada, não havendo correlação como exame neurológico. Porém, a liberação tardia de S100 apresentou associação como exame neurológico positivo e a incidência de complicações encefálicas. Apesar de a proteína S100B ser um possível indicador da gravidade da lesão encefálica, ela não é capaz de informar a extensão anatômica nem a consequência clínica dela¹.

Estudos prévios mostraram que, em miocárdio normal, não há

expressão de S100B por cardiomiócitos. Na evolução da CMD com um marcado processo de remodelamento cardíaco, há a presença de locais com hipertrofia, fibrose e apoptose. Alguns estudos demonstrarão que S100B pode ser um importante marcador no processo de remodelamento cardíaco, provavelmente atuando como um regulador negativo intrínseco da hipertrofia miocárdica, envolvendo a resposta dos cardiomiócitos ao estímulo trófico. Também foi detectada a presença de S100B em humanos e em ratos na área peri-infarto do miocárdio. Independentemente da possível ação reportada no processo de remodelamento cardíaco, a significância clínica do aumento dos níveis de S100B nos pacientes com CMD necessita ser elucidado.

A busca de marcadores sangüíneos capazes de detectar e quantificar precocemente alterações neurológicas e neuropsicológicas associadas a CEC auxiliaram no desenvolvimento de medidas para amenizar o comprometimento do SNC causado por este tipo de procedimento⁴⁰. Dentro deste contexto, alguns grupos têm proposto a utilização da proteína S100B como marcador bioquímico de lesão cerebral decorrente de cirurgias cardíacas com CEC^{41,42} e os resultados parecem demonstrar uma correlação significativa entre o aumento dos níveis sangüíneos desta proteína e o comprometimento neuropsiquiátrico²²⁻²⁵.

A proteína S100B foi correlacionada como marcador de lesão cardíaca, tal como creatinofosfoquinase (CK) e creatinofosfoquinase fração MB (CK-MB), troponina cardíaca^{26,27}, podendo sugerir uma possível influência do

miocárdio nos níveis sanguíneos de S100B^{82,83}. Entretanto, em lesão cardíaca “*in vivo*”, pode se considerar que a piora da função cardíaca diminui a perfusão cerebral, resultando em lesão neuronal com conseqüente liberação da S100B pelos astrócitos. Além disso, estudos prévios demonstraram que no miocárdio normal não havia expressão de S100B pelos cardiomiócitos, mas que esta expressão foi induzida como parte do processo de remodelamento cardíaco. Em cultura de miócitos cardíacos, pode-se demonstrar que a inibição da S100B é induzida por b-miosina pesada e a isoforma esquelética da actina a, proteínas fetais que são induzidas em resposta à estimulação trófica.

A produção de proteína S100B em corações que foram perfundidos isoladamente e submetidos à isquemia foi demonstrada experimentalmente²⁸, demonstrando que existe expressão de S100B no miocárdio em resposta a hipertrofia induzida pela sobrecarga pressórica ou após lesão isquêmica cardíaca, provavelmente como parte da regulação na expressão gênica em reação a estimulação trófica¹⁷⁻²⁰, apontando o coração como fonte extracerebral de S100B e sugerindo que esta proteína poderia ser um marcador de lesão cardíaca.

1.1.2 Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é um estado fisiopatológico onde o coração é incapaz de bombear o sangue no volume necessário para suprir as necessidades metabólicas ou só fazê-lo a partir de pressões de enchimento elevadas^{29,99}. Pode ocorrer por falência do coração em promover suprimento adequado de sangue (em relação ao retorno venoso e às necessidades metabólicas teciduais) ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento¹⁰⁰ das câmaras cardíacas, levando a alteração hemodinâmica, a resposta inadequada do débito cardíaco (DC) e a elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica³¹.

A IC é uma síndrome complexa caracterizada por anormalidades da função cardíaca, muscular esquelética, função renal e metabólica, associada à elevada estimulação do sistema nervoso simpático e um complexo padrão de alterações neurohormonais e inflamatórias^{30,75,76}, causando limitação funcional (acompanhadas de intolerância ao esforço, retenção hídrica e redução da longevidade) e necessitando intervenção terapêutica imediata. Na maioria dos casos a inapropriada perfusão tecidual é resultante de baixo DC.

A prevalência da IC vem aumentando nos últimos anos³², tornando-se um dos maiores problemas de saúde pública. A prevalência nos Estados Unidos é de mais de seis milhões de pessoas, com uma incidência de 440.000 novos casos ao ano³³. A IC que não responde a terapia

medicamentosa máxima ocorre em torno de aproximadamente 60.000 pacientes ao ano. No Brasil⁹⁸, não existem estudos epidemiológicos envolvendo a incidência de IC, porém, de acordo com outros países, pode-se estimar que até 6,4 milhões de brasileiros sofram de IC. De acordo com dados obtidos do Sistema Único de Saúde do Ministério da Saúde (SUS), foram realizadas, no ano de 2000, perto de 398 mil internações por IC, com ocorrência de 26 mil óbitos. Cerca de um terço dos internados no SUS com doenças cardíacas é portador de IC. Em pacientes com mais de 60 anos, a IC é a principal causa de internação. Por todos esses motivos, a IC vem se tornando um grave problema de saúde pública em todo o mundo. Além dos custos hospitalares e de atendimentos de emergência, a IC provoca uma sensível perda da qualidade de vida, resultando, muitas vezes, em aposentadorias precoces e em altos custos sócio-econômicos para o país. No estudo EPICA-Niterói⁴³, notou-se que entre os pacientes internados pelo SUS, com uma elevada taxa de analfabetismo (50%) e baixa renda familiar (renda salarial média de um salário mínimo), a primeira causa responsável por internação hospitalar foi a descontinuidade da medicação⁴⁴.

A IC é uma afecção muito limitante⁴⁵. É mais limitante do que diabetes mellitus (DM) ou a doença pulmonar obstrutiva crônica, apresentando características de malignidade⁴⁶. A mortalidade beira a 50% em pacientes em classes III-IV da New York Heart Association (NYHA), podendo ser ainda maior naqueles que necessitam de terapêutica com inotrópicos para sua compensação.

O mecanismo responsável pelos sintomas e sinais clínicos de IC pode ser a disfunção sistólica, diastólica ou ambas, de um ou ambos os ventrículos. A IC em adultos está, geralmente, relacionada à disfunção ventricular esquerda (VE) sistólica, ou seja, IC sistólica, mas cerca de 30% dos adultos com IC clínica têm disfunção diastólica isolada do VE, caracterizando a IC diastólica. O conceito de IC diastólica pode ser assim expresso: manifestações clínicas de IC decorrentes de dificuldades no enchimento ventricular, com fração de ejeção (FE) ventricular normal. Embora o distúrbio da função diastólica possa estar associado à função sistólica normal, o oposto geralmente não ocorre. À medida que a função sistólica se deteriora, há declínio paralelo do enchimento ventricular rápido⁵⁷.

As diferentes etiologias da IC estão listadas no Quadro 1.

Quadro 1. Classificação da Etiopatogenia da IC

Distúrbio da Contratilidade Ventricular	Cardiopatía isquêmica, cardiomiopatías, miocardites
Sobrecarga de Pressão	HAS* ou pulmonar, estenose valvar aórtica
Sobrecarga de Volume	Insuficiências valvares, síndromes hipercinéticas e hipervolêmicas, hipertireoidismo, anemia.
Distúrbios de Enchimento Ventricular (disfunção diastólica)	<p>Anomalias de relaxamento (cardiomiopatía hipertrófica, hipertrofias ventriculares)</p> <p>Aumento da rigidez da câmara ou redução da complacência: processos infiltrativos (amiloidose), cardiopatía isquêmica, cardiopatía do idoso</p> <p>Interferências mecânicas ao desempenho diastólico ventricular: estenose mitral/ tricúspide, diminuição da distensibilidade ventricular secundária a compressões extrínsecas (pericardite, tamponamento cardíaco, mixoma atrial)</p>
Distúrbios de Ritmo cardíaco	ACFA**, bradicardias, distúrbio de condução (BAV*** de 2 ^o e 3 ^o grau, BRE****), taquicardias incessantes

*HAS = hipertensão arterial sistêmica; **ACFA = arritmia cardíaca por fibrilação atrial;

BAV = bloqueio atrioventricular *BRE= Bloqueio de ramo esquerdo

A IC podem ser por disfunção sistólica, diastólica ou ambas de um ou ambos os ventrículos⁵³. Os sinais e sintomas são importantes na IC a fim de alertar para o diagnóstico clínico que pode ser realizado levando em consideração os critérios de Framingham (Tab.1).

Tabela 1 - Diagnóstico Clínico da IC (Critérios de Framingham*).

Critérios Maiores	Critérios Menores
Dispnéia paroxística noturna	Edema bilateral de tornozelos
Turgência jugular	Tosse noturna
Refluxo hepatojugular	Dispnéia aos médios esforços
Crepitantes pulmonares	Derrame pleural
Cardiomegalia	Hepatomegalia
Edema agudo de pulmão	Taquicardia
Galope de B3	
Perda > 4,5Kg em 5 dias (em resposta ao tratamento)	

* IC Provável: 2 critérios maiores ou 1 maior + 2 menores.
(Validade dos 2 menores: ausência de outras doenças que justifiquem)

Anormalidades estruturais e funcionais assintomáticas do coração são consideradas precursoras da IC sintomática, a qual esta associada com alta mortalidade^{36,60}.

Os distúrbios hemodinâmicos inicialmente deflagrados na IC, estão associados a alterações sistêmicas, do miócito, apoptose, remodelação cardíaca e do interstício, disfunção endotelial, ativação neurohormonal (angiotensina II, catecolaminas, endotelina, aldosterona), pró-inflamatória,

fatores do crescimento, permitindo compreender o caráter progressivo da doença cardíaca. Os principais hormônios (vasodilatadores e diuréticos) que estão envolvidos na IC são os peptídeos natriuréticos, a bradicinina e dopamina. Algumas prostaglandinas e a bradicinina são substâncias integrantes das respostas humorais da IC. Elas atuam como fatores vasodilatadores, contrapondo à tendência vasoconstritora dominante na IC. As prostaglandinas E2 e I2 (prostaciclina) são referidas como possíveis indicadores de prognóstico, por manter relação direta com a angiotensina II. A bradicinina tem muitos dos efeitos benéficos dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), devido a esse vaso-peptídeo acumular-se como resultado da ação desses fármacos.

Evidências experimentais e clínicas apontam para uma ativação imuno-inflamatória na IC. Níveis elevados de diversas citocinas são encontrados na circulação e no miocárdio em portadores de IC, correlacionando-se com o grau de gravidade da doença, disfunção endotelial, estresse oxidativo, indução de anemia, apoptose miocitária e na perda gradativa de massa muscular esquelética. Estas alterações no curso da disfunção cardíaca denomina-se como o paradigma inflamatório da IC.

As citocinas compõem um grupo heterogêneo de proteínas com peso molecular relativamente pequeno, que se caracterizam por exercer seus efeitos localmente, por ação autócrina ou parácrina. A inexistência de atuação por via humoral distingue estas substâncias dos hormônios. Duas classes de citocinas foram implicadas na fisiopatologia da IC:

- a) citocinas vasoconstritoras e inotrópicas positivas: endotelina

- b) citocinas pró-inflamatórias vasodepressoras: fator de necrose tumoral alfa (FNT-alfa), interleucina 6 e a interleucina 1-beta.

Além do miocárdio, outros tecidos parecem sintetizar citocinas e perpetuar esse contínuo estado de inflamação. Deste modo, forma-se uma rede de moléculas que interagem entre si e contribuem para a deterioração clínica dos pacientes. Ainda que a dosagem periférica desses biomarcadores reúna evidências bastante sólidas de poder prognóstico, os resultados dos ensaios terapêuticos em fase clínica foram, até o momento, pouco encorajadores¹¹¹.

As alterações imunológicas e inflamatórias que ocorrem na IC têm sido reconhecidas e avaliadas com crescente interesse nos últimos anos. Isso se deve, principalmente, à reprodução das alterações que tais mediadores podem produzir em modelos experimentais, mimetizando fenótipos e padrões clínicos variados da síndrome de IC, notadamente nos processos associados à remodelagem ventricular¹⁰⁹⁻¹¹¹. Os níveis elevados de citocinas, como o TNF-alfa, a interleucina (IL) 1 e a IL6 presentes na circulação e no músculo cardíaco, podem traduzir o prognóstico da IC, de

modo que tais substâncias têm sido recorrentemente implicadas nos mecanismos de progressão da doença.

A resposta imune é propagada pelas citocinas, envolvidas em recrutar células para áreas de inflamação, estimulando sua divisão, proliferação e diferenciação. Não é somente as células imunológicas, mas também fibroblastos, plaquetas, endotélio, músculo liso vascular e o próprio cardiomiócito, que sob estímulo de hipóxia, estresse mecânico e da endotoxina, são capazes de produzir um amplo e variado espectro desses peptídeos biológicos¹⁰⁹⁻¹¹⁰. As citocinas atuam sobre o sistema cardiovascular promovendo inflamação, disfunção endotelial, coagulação intravascular, desacoplamento do estímulo betaadrenérgico, geração de radicais livres e perda gradativa de massa muscular.

A IL 1 pode ser sintetizada na maioria dos tipos celulares do organismo. O mecanismo pelo qual a IL1 deflagra seus efeitos próinflamatórios parece envolver a síntese de prostaglandinas e, talvez, uma ação direta sobre o desacoplamento do beta-receptor¹¹¹.

A IL6 é uma citocina multifuncional que está ligada à progressão da disfunção cardíaca^{112,113}, promovendo proliferação e maturação de linfócitos, hipertrofia de cardiomiócitos além de estimular a síntese de caspases e de mediadores hepáticos da resposta aguda, como a proteína C

reativa (PCR). *In vitro*, a IL6 também é capaz de induzir proteólise muscular, levando à atrofia e perda de peso¹¹⁴.

A PCR, liberada pelo fígado, parece ser um indicador bastante sensível e específico de correlação diagnóstica e prognóstica em diferentes graus de estados inflamatórios¹¹⁵. Na ICD, mesmo sem evento isquêmico ou infeccioso associados, notou-se níveis elevados de PCR, com queda significativa destes após resolução dos sintomas relacionados ao quadro agudizado. Há a forte e independente associação entre a dosagem sérica desse marcador e a mortalidade na ICD. A PCR parece ser um preditor independente de sobrevida, de baixo custo e rápido acesso. Ainda permanece pouco claro se a PCR está elevada como simples marcador passivo do processo ou se atua de fato como efetora direta no componente inflamatório associado tanto com a instabilidade da aterosclerose quanto com a disfunção endotelial, que marca a progressão da IC^{112,116}.

O TNF-alfa é produzido principalmente nos macrófagos ativados, porém, muitos outros tipos celulares (fibroblastos, neutrófilos, células endoteliais, músculo liso vascular e o próprio cardiomiócito), já foram implicados como fontes de liberação desta citocina. Muitos dos padrões clínicos observados em pacientes com IC são reproduzidos em modelos pré-clínicos pela ação direta do TNF-alfa¹¹⁷. Existe uma relação experimental muito estreita entre o TNF-alfa e a hipertrofia e necrose de músculo cardíaco, além de desarranjo da matriz extra-celular (MEC) e da mobilização intramiócito do cálcio¹¹⁷. Além disso, o TNF-alfa induz ao aumento do

catabolismo basal ao estimular a apoptose pela ativação da via das caspases, podendo contribuir para a caquexia cardíaca¹¹⁸. O TNF-alfa também induz necrose miocitária.

A IC é classificada em estágios A, B, C e D, conforme o *American Heart Association* (AHA), que podem estar relacionadas a diferentes mecanismos etiológicos, ou pela NYHA em classes funcionais I, II, III e IV (Tab.2).

Tabela 2 - Classificação da IC

Estágios ACC/AHA*	Classe funcional NYHA**
A - Alto risco para IC, sem doença estrutural ou sintomas	
B - Com doença estrutural sem sintomas	I – Assintomático
C - Com doença estrutural com sintomas prévios ou atuais	II – Sintomas aos moderados esforços III – Sintomas aos mínimos esforços
D - IC refratária, requer intervenção especial (BIAo, inotrópico IV)	IV – Sintomas em repouso

*ACC/AHA= American College of Cardiology/ American Heart Association

**NYHA= New York Heart Association

A história natural da IC é classificada conforme descrito na Fig. 1.

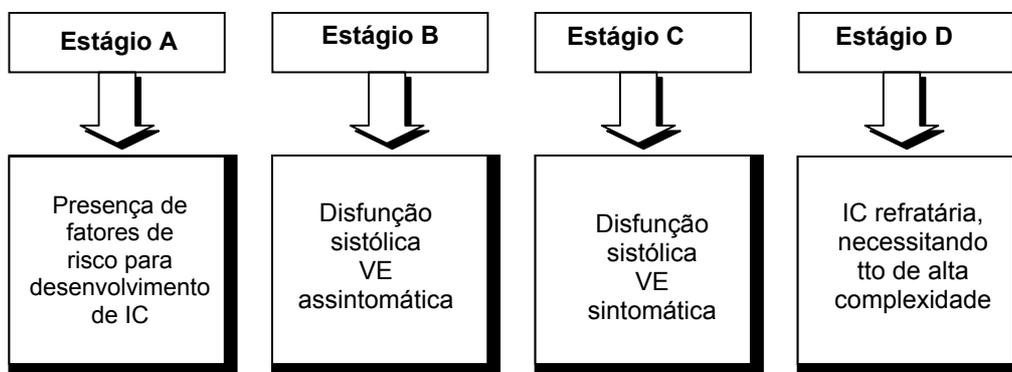


Figura 1. Diagrama demonstrando a história natural da IC

Nos últimos anos, o diagnóstico e a terapêutica da IC apresentaram importantes modificações, como a introdução dos peptídeos natriuréticos no diagnóstico da IC^{47,48}, a consolidação da terapêutica betabloqueadora na disfunção sistólica assintomática isquêmica, além da utilização de marcapasso multisítio para melhora da qualidade de vida^{102,103}, uso de desfibriladores e de realização de correção cirúrgica da válvula mitral⁴⁹. Adicionalmente, no tratamento da IC descompensada (ICD), novas drogas têm sido utilizadas⁵⁰⁻⁵².

Algumas condições clínicas associadas podem ser a causa do agravamento e da descompensação da IC, especialmente anemia, policitemia, insuficiência renal, síndrome nefrótica, diabetes mellitus, tireotoxicose e hipotireoidismo. A realização de alguns exames básicos

como o hemograma, glicemia em jejum, creatinina sérica, sódio e potássio plasmáticos e exame comum de urina podem ser capazes de diagnosticar a causa da IC. Exames laboratoriais adicionais devem ser realizados de acordo com as necessidades clínicas (por exemplo, dosagem do TSH quando houver suspeita de disfunção tireoidiana, perfil lipídico em pacientes com história de dislipidemia ou doença coronariana manifesta). A suspeita clínica de IC deverá ser confirmada por testes mais objetivos, que avaliam a função cardíaca (Fig. 2).

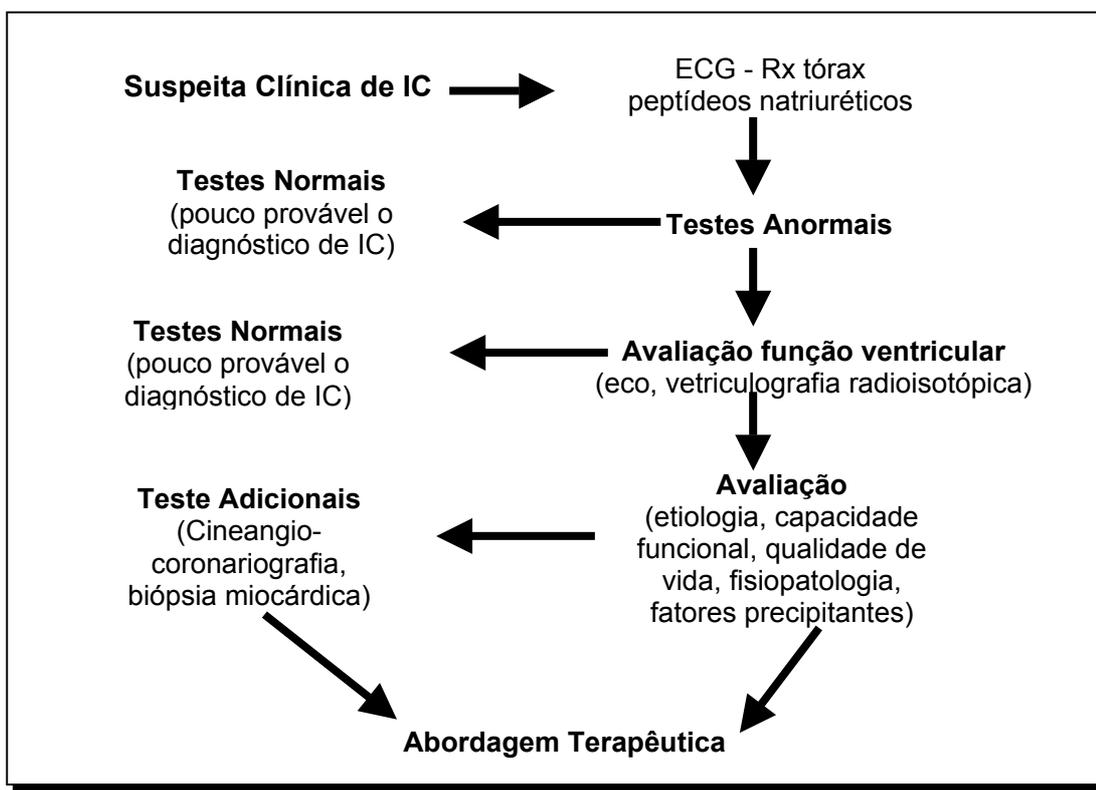


Figura 2. Fluxograma de avaliação diagnóstica na IC

1.1.3 Insuficiência Cardíaca Descompensada

Insuficiência cardíaca descompensada (ICD) é definida como a síndrome clínica na qual uma falência estrutural ou funcional do coração leva à incapacidade do coração de ejetar e/ ou acomodar sangue dentro de valores pressóricos fisiológicos, causando limitação funcional, levando a alterações hemodinâmicas e necessitando intervenção terapêutica imediata^{54,103}.

Os sinais e sintomas de IC podem ser devidos a disfunção sistólica, disfunção diastólica ou ambas de um ou ambos os ventrículos.

A ICD é a principal causa de internação nos países desenvolvidos^{104,106}, com mortalidade em torno de 30 a 40% em pacientes em classe IV da NYHA. No Brasil, trata-se da terceira causa geral de internação e a primeira cardiovascular, apresentando alta mortalidade, atingindo taxas de 30 a 50% nas fases mais avançadas da doença⁵⁷.

A ICD pode ser aguda^{105,106} (de recente começo), descompensada propriamente dita (com instabilização de um quadro crônico), ou refratária, persistente (Tab. 3).

Tabela 3 - Características Diferenciais da ICD* Aguda e Crônica⁵⁰

Características	ICD Aguda	ICD Crônica
Dispnéia: Início	Abrupto	Exacerbada
Pressão Venosa Jugular	Normal/ Elevada	Elevada
Estertores Pulmonares	Freqüente	Freqüente
Edema Periférico	Raro	Freqüente
Ganho de Peso	Ausente ou Leve	Freqüente
Cardiomegalia	Incomum	Freqüente
ECG	Normal/ Alt. Agudas	Alt. Crônicas
Lesão Passível de Reversão	Comum	Ocasional
BNP	Aumentado	Aumentado

*= insuficiência cardíaca descompensada

A causa mais comum de ICD é a redução da contratilidade miocárdica, freqüentemente associada à cardiopatia isquêmica, cardiomiopatia dilatada idiopática, hipertensiva, ou doença de Chagas. Outras causas de ICD são: sobrecarga hemodinâmica (sobrecarga de volume ou de pressão), distúrbios de freqüência cardíaca ou condições que interfiram com o enchimento ventricular. A ICD também pode ser caracterizada como uma síndrome multi-sistêmica, com anormalidades da função cardíaca, muscular esquelética, da função renal e metabólica, associada à elevada estimulação do sistema nervoso simpático e um complexo padrão de alterações neuro-humorais e inflamatórias.

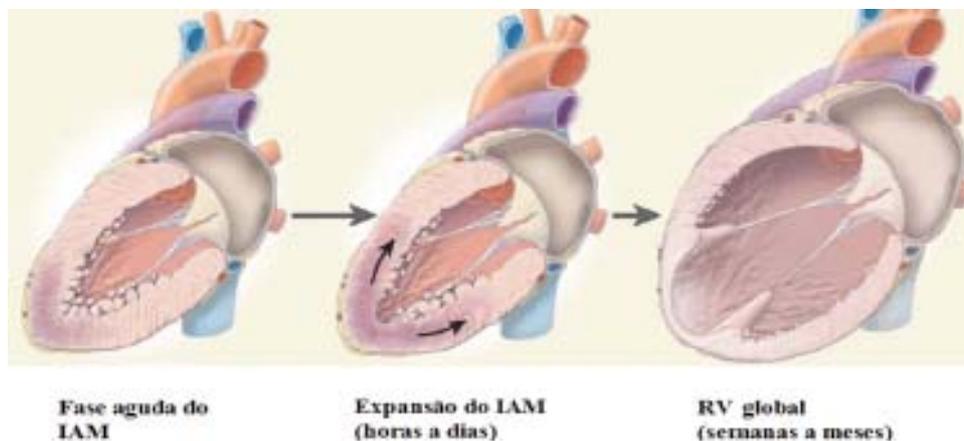
1.1.4 Remodelamento Cardíaco

O remodelamento é o conjunto de alterações celulares, moleculares, neurohumorais, celulares, intersticiais cardíacas e genéticas, manifestas clinicamente como modificações de tamanho, geometria e função do coração ou massa em resposta a determinada lesão cardíaca aguda ou sobrecarga crônica^{61,84}. Várias são as causas, que atuam sobre o miocárdio, gerando estiramento, que é o principal mecanismo de remodelamento cardíaco.

O remodelamento ventricular é um processo reversível, podendo ser fisiológico e adaptativo, durante o desenvolvimento normal ou em atletas^{62,86}. Porém, o termo é geralmente usado para descrever as alterações patológicas comuns a múltiplas agressões ao coração, sobrecargas crônicas de pressão ou de volume, inflamação ou expressão genética que levará à cardiomiopatia. A resposta à agressão celular permite que o coração se adapte às novas condições de funcionamento, com a ativação de mediadores, que incluem estresse parietal, neurohormônios (sistema simpático, renina-angiotensina, aldosterona e endotelina), citocinas, estresse oxidativo e isquemia. Esses mediadores se potencializam, levando a modificações moleculares e celulares, como a hipertrofia do miócito, necrose e apoptose, proliferação e fibrose intersticial, além da degeneração de colágeno e deslizamento das fibras de colágeno entre si. Como resultado, ocorre hipertrofia do miócito e aumento da massa ventricular, compensando a demanda aumentada e permitindo estabilização inicial.

Quando o remodelamento for insuficiente ou a sobrecarga ultrapassar a capacidade do coração hipertrofiar, ocorre um desbalanço de pós-carga. A hipertrofia passa a ser insuficiente para normalizar o estresse parietal, levando a dilatação do coração, alterações da geometria, alterações de contratilidade/ relaxamento e aumento do volume sistólico e diastólico final⁶³.

O remodelamento ventricular e subsequente dilatação estão diretamente associados ao prognóstico. Embora inicialmente o remodelamento possa ser adaptativo, permitindo a manutenção a função miocárdica, o remodelamento progressivo inevitavelmente levará à piora da função ventricular (Fig. 3).



Modificado de Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18

Figura 3. Remodelamento ventricular⁶⁴

1.1.5 Cardiomiopatia Dilatada

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é a fase final da IC, levando freqüentemente a indicação de transplante cardíaco. Conforme a Organização Mundial de Saúde, a CMD é caracterizada pela dilatação e prejuízo da contração do VE ou de ambos os ventrículos podendo ser de etiologia idiopática⁸⁸, familiar, genética, distúrbios da tireóide, autoimune, tóxica ou pode estar relacionada ou associada à doença cardiovascular reconhecida (doença arterial coronariana, reumática, hipertensiva, congênita). A CMD também pode ser causada por infecções (HIV, doença de Chagas, miocardite virais), periparto, taquiarritmias, consumo de cocaína, quimioterápicos ou alcoolismo. Quando não há causa específica diagnosticada ou identificadas, a doença é chamada de CMD de origem idiopática.

A apresentação clínica da CMD pode variar desde assintomática até com graves sinais e sintomas de IC, incluindo arritmias e tromboembolismo, podendo até necessitar de transplante cardíaco. A morte súbita é comum e pode ocorrer em qualquer estágio. Este transtorno global do miocárdio pode ocorrer em qualquer época da vida⁸⁵.

As taquicardiomiopatias levam a quadros clínicos e hemodinâmicos de CMD. As taquicardias juncionais permanentes (taquicardia de Coumel), as taquicardias atriais incessantes e a ACFA crônica e resposta ventricular rápida não-controlada, são os exemplos mais freqüentes que deterioram

lenta e progressivamente a função ventricular. Essa patologia está associada com uma alta incidência de arritmias ventriculares e altos índices de mortalidade cardíaca⁵⁸.

A aterosclerose é causada pela interação de uma série de componentes envolvidos na resposta inflamatória e pode ser definida como um processo inflamatório crônico que leva à obstrução arterial. Enquanto a contribuição dos principais fatores de risco de natureza lipídica, como o LDL-colesterol, o HDL-colesterol e os triglicerídeos, é bem documentada, e os efeitos do estresse oxidativo são cada vez mais relevantes em sua fundamentação científica, outros mecanismos envolvendo os fatores de coagulação, a auto-imunidade e a terapia farmacológica imunossupressiva estão sendo progressivamente conhecidos.

Os pacientes com cardiomiopatia podem não apresentar doença coronariana significativa (diâmetro luminal >50% avaliado por angiografia coronariana) e não ter doenças musculares cardíacas específicas ou miocardite à biópsia, apresentando fração de ejeção de ventrículo esquerdo diminuída (FEVE < 45%)⁵⁹. A doença da microcirculação coronária pode ser encontrada em vários tipos de cardiomiopatias. A CMD idiopática, a hipertrófica, a cardiomiopatia da HAS e a cardiomiopatia da doença de Chagas são as que mais freqüentemente se associam com doença da microcirculação coronariana.

A história natural e o prognóstico da CMD dependem do grau de disfunção ventricular das manifestações clínicas, bem como fenômenos congestivos, tromboembolismo e arritmias. Na maioria dos pacientes, os sintomas de IC desenvolvem-se lentamente. As arritmias são freqüentes e, quando associadas com fração de ejeção reduzida, aumentam o risco de morte súbita. Quando os sintomas tornam-se evidentes, a mortalidade em 5 anos pode variar de 25-50%, sem transplante cardíaco.

1.1.6 Peptídeo Natriurético Cerebral

O peptídeo natriurético cerebral (BNP) é um hormônio natriurético, isolado inicialmente no cérebro, mas também é encontrado na circulação periférica. No entanto, sua maior concentração encontra-se no tecido miocárdico.

O NT-proBNP (porção N-terminal do pro-hormônio peptídeo natriurético do tipo B) corresponde ao fragmento N-terminal do proBNP. Ou seja, quando o prohormônio proBNP (com 108 aminoácidos) é clivado no cardiomiócito, ele produz o BNP (32 aminoácidos), que é o hormônio ativo, e um fragmento N-terminal (NT-proBNP, com 76 aminoácidos), que é biologicamente inativo, mas que é também secretado na circulação em quantidades equimolares ao BNP.

Ambos, BNP e NT-proBNP são secretados pelos miócitos ventriculares^{55,78} em resposta a aumento das pressões de enchimento, sobrecarga cardíaca pela dilatação da parede ventricular e, sob condições atípicas, como a doença estrutural miocárdica^{65,77}. Os níveis séricos de BNP e NT-proBNP estão elevados na ICD^{56,79,80}.

O diagnóstico clínico da IC é subjetivo, com baixa sensibilidade e especificidade, principalmente nos estágios iniciais e assintomáticos da doença. A classificação de IC mais usada é a da NYHA, que é subjetiva pois se baseia em dados clínicos. A elevação do NT-proBNP ou BNP tem uma excelente correlação com a classificação da NYHA e, além disso, permite um diagnóstico objetivo da IC. A dosagem de NT-proBNP e BNP são um índice muito mais objetivo e exato do que a classificação da NYHA, refletindo a gravidade da doença não por sintomas, mas pela hemodinâmica ventricular, colaborando com a confirmação diagnóstica de ICD.

Além de ser o BNP é um excelente marcador bioquímico de disfunção miocárdica do VE e IC, a sua concentração sérica pode ser utilizada na prática clínica para orientar o diagnóstico, extratificação de risco na suspeita de IC e prognóstico, assim como monitorar a resposta ao tratamento⁵⁷.

Estudos recentes que utilizam a dosagem do NT-proBNP mostram que ele se comporta de forma equivalente ao BNP tanto no diagnóstico, prognóstico e seguimento dos pacientes com IC. Por ser uma molécula maior, o NT-proBNP tem uma meia ($\frac{1}{2}$) vida plasmática mais longa (120

minutos, a do BNP é de 20 minutos) e, conseqüentemente, níveis mais elevados na circulação, o que facilita sua dosagem do ponto de vista analítico. Os pacientes com IC, tanto nas fases assintomáticas quanto sintomáticas da doença, podem se beneficiar com dosagem do NT-proBNP ou do BNP.

O BNP e o NT-proBNP são marcadores equivalentes e estão elevados em pacientes com IC, estando relacionado diretamente à gravidade da doença e ao prognóstico. Em pacientes com disfunção sistólica do VE, mesmo sem apresentar IC, o sistema peptídico já está ativado. A dosagem de BNP tem importância na fase aguda e crônica. Na IC aguda ou descompensada é freqüentemente difícil, num primeiro momento, afastar doenças, como embolia pulmonar, asma ou infecção respiratória.

O BNP tem-se mostrado como uma ferramenta diagnóstica confiável na sala de emergência, como teste de rastreamento para pacientes com queixas de dispnéia⁶⁷. Quando os níveis de BNP encontram-se acima de 500pg/mL, provavelmente confirma o diagnóstico primário de IC e também é preditor de mau prognóstico. De contra partida, a dosagem de BNP inferior a 100pg/mL indica que a causa da dispnéia provavelmente não é secundária a IC. As principais indicações para coleta de BNP estão no Quadro 2.

Quadro 2.
Indicações para solicitação de BNP⁵⁰

Indicações	Grau de Evidência
Auxílio no diagnóstico de IC na sala de emergência	IB
Determinação da gravidade funcional	IlaB
Diagnóstico diferencial de outras doenças	IlaB
Diagnóstico de IC diastólica isolada	IlaB
Monitorização do Tto e aval da resposta terapêutica	IlaB
Rastreamento de disfunção ventricular na população	IlbB

Além disso, a dosagem do NT-proBNP ou BNP permite, em pacientes com dispnéia e/ou edema, fazer o diagnóstico diferencial entre IC (NT-proBNP ou BNP elevado) ou outras doenças com sintomas e sinais semelhantes (NT-proBNP ou BNP normal, como em pacientes com DPOC).

A dosagem do NT-proBNP ou BNP, juntamente com o exame físico, permite uma melhor triagem dos pacientes que devem realizar o ecocardiograma. Assim sendo, a dosagem do NT-proBNP ou BNP pode avaliar de forma confiável a função VE, podendo evitar a realização de ecocardiograma desnecessário.

A dosagem do NT-proBNP ou BNP também permite avaliar a gravidade e a progressão da IC, e, a partir do tratamento, funcionar como marcador de risco (morbidade e mortalidade).

Além dessas aplicações, existe correlação inversa entre os níveis de NT-proBNP ou BNP e a função VE após infarto agudo do miocárdio (IAM): quanto mais elevado o NT-proBNP ou BNP, pior a disfunção ventricular pós-IAM. Um estudo recente ampliou esses achados mostrando que o NT-proBNP ou BNP pode ser um importante marcador na estratificação de risco em todas as síndromes coronarianas agudas.

Numa fase inicial da IC, os níveis de BNP podem estar dentro dos limites da normalidade, como no edema agudo de pulmão, onde o BNP não aumenta antes de três horas de evolução. Outras situações clínicas onde os níveis de BNP encontram-se em níveis menores do que esperados incluem a IC secundária a regurgitação mitral aguda, estenose mitral, mixoma atrial e constrição pericárdica. Em indivíduos obesos, com $IMC > 30 \text{Kg/m}^2$, os níveis de BNP são usualmente 40% menores do que em indivíduos com IMC normal. A função renal é fracamente correlacionada com BNP, entretanto, ambos juntos tem valor prognóstico na IC. Doença renal aparentemente influencia valor de ponto de corte do BNP no diagnóstico de IC. Em geral, na doença crônica renal em estágio avançado é necessário um ponto de corte maior. Em torno de 200pg/mL é razoável quando a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada é menor do que 60mL/min.

Ensaio desenvolvidos para o NT-proBNP têm se mostrado tão eficazes quando o BNP C-terminal, que é a fração fisiologicamente ativa, entretanto, seus resultados não devem ser intercambiados. Considerando 100 pg/ml como limite decisório, encontramos especificamente de 97% para

diagnóstico de IC. Valores médios de 178, 270, 525 e 1134 pg/ml são relatados em pacientes com IC classe funcional (NYHA) I, II, III e IV respectivamente¹⁰⁷.

Finalmente, a dosagem do NT-proBNP ou BNP poderá ser uma ferramenta fundamental para a avaliação da resposta terapêutica e, se necessário, para o ajuste da terapia antes da alta. Os fatores mais comuns que potencialmente alteram os níveis de BNP estão listados na Tabela 4.

Tabela 4 – Fatores que alteram os níveis de BNP

Fatores que alteram os níveis de BNP	Fatores que diminuem o BNP
ICC	IECA
Sobrecarga de volume e pressão	Carvedilol
Hipertrofia VE, Rejeição de Enxerto Cardíaco	
Doença de Kawasaki, Falência Renal	
Cirrose com Ascite, Doenças Endócrinas	
Hiperaldosteronismo, Síndrome de Cushing	
Idade Avançada, Amiloidose	

Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) avançada podem ter os níveis de NT-proBNP ou BNP elevados, em parte por disfunção de ventrículo direito (VD), produzindo e liberando mais NT-proBNP ou BNP, o que pode inclusive servir para a avaliação da gravidade do

comprometimento do VD nesses pacientes. Além disso, o NT-proBNP ou BNP pode também estar elevado em pacientes com insuficiência renal.

O BNP pode estar aumentado devido a uma variedade de doenças cardíacas estruturais, como IC com disfunção sistólica ou diastólica, ACFA, isquemia aguda ou anormalidade valvular significativa. Neste sentido, o valor do BNP reside no seu elevado valor preditivo negativo. No entanto, o BNP⁶⁶ vem se tornando um teste de rastreamento para solicitações de ecocardiografia, independentemente da razão para o procedimento.

O BNP é uma ferramenta útil e confiável no diagnóstico e avaliação da severidade da IC na sala de emergência. Além de um potencial marcador para monitorização hemodinâmica em pacientes com IC severa e também marcador prognóstico no infarto agudo do miocárdio.

Em resumo,

Proteína S100B:

- É um marcador bioquímico periférico para lesão cerebral.
- Foi demonstrado que há liberação de S100B em coração isolado.
- Foi correlacionada como marcador de lesão cardíaca, sugerindo uma possível influência do miocárdio nos níveis de S100B

IC:

- É um crescente problema de saúde pública.
- A morbidade e mortalidade permanecem altas.
- Pode ocorrer por causas cardíacas ou extra-cardíacas.
- O BNP está elevado na IC sistólica e na IC diastólica e relaciona-se diretamente a prognóstico e gravidade da doença.
- É uma síndrome complexa e o tratamento necessita de várias estratégias combinadas.

A proposta deste projeto é investigar se pacientes com CMD apresentam alterações nos níveis da proteína S100B e se as mesmas podem ter valor diagnóstico, correlacionando-as com um grupo controle sem cardiopatia.

2. RELEVÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

2 RELEVÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Nos últimos anos, o grupo do Departamento de Bioquímica/ Instituto de Ciências Básicas da Saúde/ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (ICBS/UFRGS) vem desenvolvendo pesquisa básica e aplicada, sobre o papel intra e extracelular da proteína S100B⁶⁸⁻⁷⁰, onde foram observadas variações dos níveis sanguíneos desta proteína, indicando-a como possível marcador periférico de lesão cerebral em doenças como esquizofrenia, paraparesia espástica tropical induzida pelo vírus HTLV-I, e lupus eritematoso sistêmico^{12,11,71}. Mais recentemente, constatou-se a presença de S100B na lesão isquêmica cardíaca²⁸. Para medir os níveis da proteína S100B, é utilizado um ensaio imunoluminométrico com alta sensibilidade e especificidade, que é capaz de detectá-la em líquido amniótico, líquido e sangue^{34,72,73}. Além deste método, foi desenvolvido no Departamento de Bioquímica/ICBS/UFRGS um teste de ELISA para S100B com alta especificidade e leitura colorimétrica⁷⁴.

Assim, vários estudos apontam para o potencial uso da proteína S100B como marcador bioquímico periférico capaz de detectar o comprometimento do SNC por doenças de variadas etiologias¹⁰⁸.

Evidências crescentes sugerem a existência de fontes extracerebrais em níveis periféricos de S100B, inclusive com demonstração de proteína S100B em miocárdio isquêmico. Em um modelo experimental utilizando

ratos onde foi realizada perfusão cardíaca isolada, demonstrou-se que coração isquêmico é secretor de proteína S100B. Tal achado sugere que esta proteína poderia expressar lesão cardíaca²⁸.

A relevância clínica e epidemiológica da CMD⁸⁷ e os mecanismos que envolvem o remodelamento do miocárdio são problemas de interesse e pesquisa experimental e clínica.

A proposta deste projeto é avaliar a ocorrência de alterações das concentrações da proteína S100B, através da dosagem dos níveis sanguíneos periféricos e se estas alterações poderão ter valor diagnóstico para IC³⁵, uma vez que a S100B que é uma proteína astrocitária de produção predominantemente cerebral.

3. HIPÓTESE DO ESTUDO

3 HIPÓTESES

Diante da hipótese de que exista produção da proteína S100B em corações submetidos à lesão miocárdica e supondo-se que a S100B possa ser um marcador bioquímico cardíaco, existe a suspeita de que poderia ser a S100B um marcador periférico de diagnóstico e prognóstico de lesão miocárdica em pacientes portadores de CMD.

A proteína S100B é um marcador bioquímico de lesão cerebral⁸⁹. Entretanto, demonstrou-se que coração isolado de rato libera S100B²⁸.

A proposta deste projeto foi avaliar as alterações das concentrações da proteína S100B na CMD. A dosagem sérica foi realizada em pacientes do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/ Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC), portadores de CMD em classes II-III e IV (NYHA). A S100B também foi dosada em um grupo controle, sem cardiopatia.

Também foi realizada a dosagem sérica do NT-proBNP, marcador específico para o diagnóstico de IC, em todos os pacientes e no grupo controle. Muitos estudos têm demonstrado relevância entre os níveis séricos de NT-proBNP e o diagnóstico e prognóstico da cardiopatia em portadores de IC, onde há marcada elevação do estresse sistólico da parede do VE. O NT-proBNP, comprovadamente, é reconhecido como um marcador bioquímico diagnóstico de IC.

Com esta pesquisa, avaliamos as variações de ambos os marcadores, S100B e NT-proBNP tanto no grupo de CMD como no grupo controle, baseados na hipótese de que a proteína S100B possa ser um marcador bioquímico eficaz e fidedigno de lesão miocárdica.

A possibilidade de correlacionar os níveis de NT-proBNP com níveis de S100B na IC, leva a hipótese de que a proteína S100B poderia ser considerada um marcador bioquímico periférico de disfunção ventricular cardíaca, podendo ter relevância no diagnóstico e/ ou prognóstico da IC.

4. OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Quantificar os níveis sanguíneos periféricos da proteína S100B como marcador bioquímico periférico efetivo de disfunção ventricular em pacientes portadores de CMD.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Dosagem sanguínea periférica da proteína S100B, em pacientes portadores de CMD e também em um grupo controle sem cardiopatia.

4.2.2 Avaliar os níveis de NT-proBNP, em pacientes com CMD e IC Classe II- III e IV da NYHA e também em um grupo controle sem cardiopatia.

4.2.3 Correlacionar os níveis da proteína S100B com os níveis de NT-proBNP.

5. MÉTODOS

5 MÉTODOS

5.1 CASUÍSTICA

O delineamento do projeto é um estudo populacional caso controle. Foi composta por indivíduos acompanhados no ambulatório de IC e em avaliação no ambulatório de pré-transplante cardíaco do IC/FUC, portadores de CMD de diferentes etiologias e em classe funcional II, III ou IV (NYHA), excluindo-se qualquer condição que pudesse influenciar os níveis séricos de S100B e de um grupo de indivíduos controle, sem cardiopatia.

5.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

5.2.1 Pacientes

Foram eleitos para a pesquisa 21 pacientes com CMD diagnosticada por ecocardiografia de acordo com parâmetros internacionais: diâmetro diastólico final de VE (DDFVE) obtidos no eixo longitudinal maior do que 27 mm/m², fração de encurtamento (F Encurt.) menor de 30% e FE menor do que 45%, calculados pela mensuração pelo módulo M. Considerou-se uma perda de 20% por vezes, por falha de coleta. Nenhuma limitação foi imposta sobre a causa primária da CMD.

5.2.1.1 Critérios de Inclusão dos Pacientes

Os 21 pacientes que foram eleitos para este estudo eram portadores de CMD sendo que os critérios de inclusão estão listados na Tab.5.

Tabela 5 - Critérios de Inclusão do Grupo de Pacientes

Características	Descrição
Idade	> 18 anos < 70 anos
Sexo	Ambos
CMD*	Diferentes etiologias
Classe Funcional (NYHA**)	II-III e IV
Ecocardiograma	
FE [#]	< 45 %
DDFVE ^{##}	> 27 mm/m ²
F Encurt ^{###}	< 30%

*CMD= cardiomiopatia dilatada; ***NYHA=New York Heart Association;

FE=Fração de ejeção;

DDFVE=diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo;

F Encurt.=Fração de encurtamento

A dinâmica do estudo encontra-se resumida na Figura 4

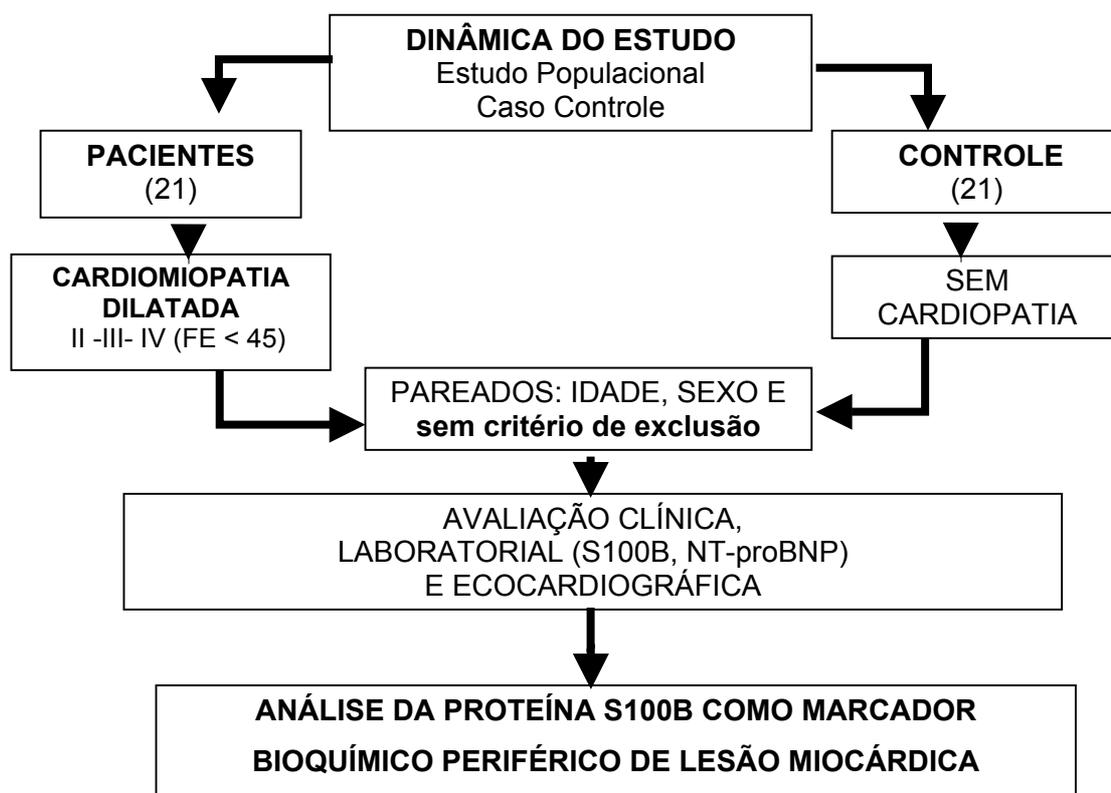


Figura 4. Diagrama da dinâmica do estudo

5.2.1.2 Critérios de Exclusão dos Pacientes

Os critérios de exclusão foram quaisquer condição que pudesse potencialmente influenciar os níveis de S100B ou NT-proBNP, levando a um viés de entendimento tais como:

- doença neurológica (ataque isquêmico transitório e acidente vascular cerebral com menos de três meses de evolução, tumor cerebral, paraparesia espástica tropical por HTLV-I)

- doença psiquiátrica (esquizofrenia, retardo mental, psicopatia)
- doença neoplásica (de qualquer etiologia, com diagnóstico há menos de 3 anos)
- doença de Chagas
- insuficiência renal (creatinina > 2,5)
- hipertrofia de ventrículo esquerdo (septo interventricular >14mm)
- transfusão de sangue (há menos de 6 meses)
- doença de Kawasaki
- cirrose com ascite
- doenças endócrinas
- idade > 70 anos
- gravidez
- lupus eritematoso sistêmico
- amiloidose

Por razões éticas nenhuma medicação foi descontinuada ou instituída ou alterada antes do estudo.

5.2.2 Grupo Controle

O grupo controle foi composto por indivíduos voluntários, sadios, moradores da grande Porto Alegre. Os que aceitaram participar do estudo foram submetidos a uma avaliação clínica por médico cardiologista especialista em IC para constatação de ausência de cardiopatia.

O objetivo da coleta de S100B no grupo controle é para comparar a curva de S100B em pessoas normais com a curva de S100B em portadores de CMD. Esta análise esclarece se há alterações nas concentrações séricas e se a proteína S100B poderia ser um marcador bioquímico efetivo de lesão miocárdica.

5.2.2.1 Critérios de Inclusão do Grupo Controle

O grupo controle foi composto com 21 indivíduos sem nenhuma doença cardiovascular conhecida (sem doenças crônicas em atividade ou em utilizando medicamentos de uso contínuo ou medicação de ação

cardiovascular), pareados com o grupo de pacientes, por sexo e idade e seguindo os critérios de inclusão descritos. Não houve limitação de raça.

Na Tabela 6 estão listados os critérios de inclusão do grupo controle.

Tabela 6. Critérios de Inclusão do Grupo Controle

Características	Descrição
Idade	> 18 anos < 70 anos
Sexo	Ambos
CMD*	Ausência de cardiopatia
Classe Funcional (NYHA**)	I
Ecocardiograma	
FE [#]	> 45 %
DDFVE ^{##}	< 27 mm/m ²
F Encurt ^{###}	> 30%

*CMD= cardiomiopatia dilatada;

**NYHA=New York Heart Association;

[#] FE=Fração de ejeção;

^{##} DDFVE=diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo;

^{###} F Encurt.=Fração de encurtamento

5.2.2.2 Critérios de Exclusão do Grupo Controle

Os participantes do grupo controle foram avaliados clinicamente e excluídos os portadores de sintomas de IC, história de HAS, dor precordial, doença cardíaca isquêmica ou qualquer um dos critérios de exclusão. Também foram critérios de exclusão portadores de doenças crônicas com ou sem uso de medicação, gravidez, incapacidade física, mental ou intelectual que impossibilitasse a realização da pesquisa.

Ambos grupos foram submetidos à avaliação clínica por cardiologista especialista em IC e submetidos a exames laboratoriais de rotina (Formulários 1-4) e ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler colorido, além de mensurados os níveis séricos de S100B e NT-proBNP.

O estudo foi submetido à avaliação e aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto do Coração e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR/USP) e pela avaliação e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do IC/FUC de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Todos os participantes (grupo de pacientes e grupo controle) que aceitaram participar foram informados sobre a pesquisa através de termo de consentimento informado, que foi lido e assinado (Anexo 1).

5.3 MÉTODOS – EXECUÇÃO DA PESQUISA

Foi realizada coleta simples de sangue no grupo de pacientes e no grupo controle, por venopunção sem anticoagulantes, centrifugado e o soro foi estocado.

5.3.1 Coleta de sangue

Tanto o grupo de pacientes como o grupo controle foram submetidos à coleta de 3 ml de sangue, que foi centrifugado e o soro estocado em freezer a -70°C até a realização da análise, exclusivamente para dosagem de S100B e NT-proBNP.

Esta coleta foi realizada no momento em que foram coletados os exames de rotina dos pacientes com IC e também do grupo controle.

5.3.2 Dosagem da proteína S100B

A quantificação dos níveis da proteína S100B foi realizada através de um imunoensaio luminométrico sensível monoclonal (LIA-mat[®] Sangtec[®]100; BYK Sangtec, Dietzembach, Germany) com luminômetro Lumat LB9507 (EG&G Berthold). Trata-se de uma reação imunológica do tipo "*duplo sanduíche*", na qual o segundo anticorpo está marcado com o

isoluminol, que é uma molécula que quando excitada libera energia na forma de luz. A quantidade de luz produzida na reação é diretamente proporcional a concentração da proteína na amostra, sendo de alta sensibilidade e especificidade. As dosagens foram feitas em duplicatas, sendo que aquelas com coeficiente de variação maior que 5% foram repetidas.

5.3.3 Dosagem de NT-proBNP

Os níveis de NT-proBNP foram determinados utilizando imunoensaio de eletroquimioluminescência num equipamento Elecsys System[®], Roche Diagnostics, Indianópolis, IN, USA. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as orientações do fabricante. A análise foi realizada em duplicatas e aquelas com coeficiente de variação maior do que 5% foram repetidas.

Todas as medidas foram feitas no mesmo experimento.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As seguintes análises estatísticas foram realizadas:

- Foi calculado o tamanho da amostra de 21 indivíduos portadores de CMD e 21 indivíduos controle, suficiente para demonstrar diferenças cujo tamanho de efeito padronizado fossem maior ou igual a 1 (isto significa 1 desvio padrão), considerando nível de significância de 0,05 e poder estatístico de 80% (erro beta de 0,2).

- O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a normalidade das variáveis contínuas

- Os dados paramétricos foram representados na forma de mediana, média e quartis, sendo os resultados apresentados como mediana e interquartil (p25-p75).

- Os dados categóricos foram representados por frequência absoluta (n) e relativa (%).

- Na comparação entre grupos foi utilizado teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos e teste T de Student para as variáveis com distribuição normal. O teste Qui-quadrado de Pearson (quociente entre frequências absolutas) foi utilizado para dados categóricos.

- A presença de correlações foi verificada pelos coeficientes de Spearman e de Pearson para variáveis com distribuição assimétrica e normal respectivamente.

- Para todas as análises, um $P < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

6. ANÁLISE CRÍTICA DOS RISCOS E BENEFÍCIOS

6 ANÁLISE CRÍTICA DOS RISCOS E BENEFÍCIOS

O uso da proteína S100B, como marcador bioquímico periférico capaz de detectar alterações do miocárdio, poderá prever precocemente remodelamento ventricular em portadores de CMD e IC grau II-III e IV (NYHA) e detectar quais os pacientes que necessitarão maior vigilância no acompanhamento clínico.

A avaliação cardiológica muitas vezes depende de exames de imagem de difícil realização.

Assim sendo, um marcador sanguíneo poderá indicar quais os casos que merecerão maior atenção cardiológica para então proceder para exames mais sofisticados.

7. RESULTADOS

7 RESULTADOS

7.1. CARACTERÍSTICAS DOS INDIVÍDUOS

Foram selecionados pacientes com CMD, excluindo-se qualquer condição que pudesse influenciar os níveis séricos de S100B. O grupo controle foi emparelhado por sexo e idade. Ambos os grupos foram submetidos à avaliação clínica e ecocardiográfica além de coleta simples de sangue, por venopunção sem anticoagulantes, sendo o soro centrifugado e estocado a -70°C até a análise. Todos os participantes foram informados sobre a pesquisa através de termo de consentimento informado e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética médica local (Anexo 1,8-14).

A comparação entre os grupos foi realizada através do teste T de Student e Teste Qui-quadrado para heterogeneidade.

As características dos pacientes portadores de CMD e do grupo controle estão demonstradas na Tab. 7, sendo que os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão. Os valores das variáveis contínuas (idade, índice de massa corporal e ecocardiograma) não foram representados por valores de mediana e intervalo interquartil por estas variáveis apresentarem distribuição normal (teste de Kolmogorov-Smirnov), ou seja resultado não significativo (NS).

Os resultados foram apresentados como média, mediana e qui-quadrado [p25 - p75]. Comparação entre grupos foi realizada usando teste de Mann-Whitney e correlações foram apresentadas pelo coeficiente de Spearman. $P < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Tabela 7 - Características do grupo de pacientes e do grupo controle

Características	Controle (n=21)	Pacientes (n=21)	P
Idade (anos)*	47.3 ± 10.1	48.0 ± 9.9	0,744
Masculino (%)**	76.2	76.2	0,999
Diabetes mellitus (%)	0	0	-
História de hipertensão (%)	0	43	-
Índice de massa corporal*	24.45 ± 3.3	26.83 ± 3.8	0,117
Classe funcional - NYHA (%)			
II	-	23.8	-
III	-	38.1	-
IV	-	38.1	-
Ecocardiograma			
Fração de Ejeção (%)*	68.9 ± 8.6 (n=18)	28.6 ± 7.5	<0,001
Diâm Diast. VE (mm/m ²)*	26.5 ± 3.4 (n=18)	40.2 ± 5.9	<0,001
Medicações (% de pacientes em uso)			
Diurético	0	95	-
IECA	0	76.2	-
Beta-bloqueador	0	28.5	-
Digoxina	0	76.2	-

* Média ± Desvio Padrão. A comparação entre os grupos foi realizada através do teste T de Student.

** Teste Qui-quadrado para heterogeneidade.

A distribuição por sexo, idade e índice de massa corporal (IMC) não apresentou diferença estatística entre os dois grupos.

As características de sexo, dosagem de S100B, HAS, DM, dislipidemia, gastrite, DPOC, tabagismo e etilismo nos pacientes portadores de CMD, estão listadas no Anexo 2 - Planilha A.

Já as características de transfusão de sangue previamente ao estudo, exames laboratoriais para pesquisa de hepatite B, hepatite C, toxoplasmose, citomegalovírus, VDRL, HIV e imunofluorescência para Chagas estão listadas no Anexo 2 - Planilha B.

No Anexo 2 - Planilha C, estão listadas as características do grupo de pacientes, quanto a creatinina, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, albumina, TGO, TGO, bilirrubinas total e direta, ácido úrico e PSA.

As principais medicações utilizadas pelos pacientes portadores de CMD estão listadas no Anexo 2 - Planilhas D e E. O grupo controle não usava nenhuma medicação de uso contínuo.

Quando correlacionado o IMC com NT-proBNP nos pacientes, não houve correlação significativa. (Correlação IMC x NT pro-BNP nos pacientes: Pearson $r = -0,1$; $P = 0,59$ e Spearman $r_s = 0,1$; $P = 0,72$).

A correlação do IMC com os níveis de S100B nos pacientes, também não apresentou significância estatística. (Correlação IMC x S100B nos pacientes: Pearson $r = -0,1$; $P = 0,8$ e Spearman $r_s = -0,1$; $P = 0,8$), conforme Anexo 3 - Planilhas A e B.

A Tab. 8 mostra que a proporção de cada diagnóstico etiológico no grupo de pacientes com CMD.

Tabela 8 - Etiologia do grupo de pacientes com cardiomiopatia dilatada

Etiologia	Número de Pacientes (%)
Idiopática	7 (33,3)
Isquêmica	5 (23,8)
Reumática	3 (14,3)
Hipertensiva	3 (14,3)
Hipertrófica	1 (4,8)
Congênita	1 (4,8)
Periparto	1 (4,8)

Dos 21 pacientes portadores de CMD listados e avaliados neste estudo, 7 (33,3%) apresentavam o diagnóstico de CMD de origem idiopática, em 5 pacientes (23,8%) a cardiomiopatia era de origem isquêmica, 3 (14,3%) foi diagnosticada como seqüela de cardiopatia reumatismal, 3 (14,3%) apresentavam história passada de HAS e o diagnóstico de cardiomiopatia foi de origem hipertensiva (apesar de não mais apresentarem hipertensão arterial no momento da pesquisa, pelo fato de encontrarem-se

na fase dilatada da doença cardíaca), 1 (4,8%) paciente era portador de cardiomiopatia hipertrófica em fase dilatada, 1 (4,8%) paciente com cardiopatia com congênita e 1(4,8%) diagnóstico de cardiomiopatia periparto.

Dos pacientes com CMD estudados, 5 encontravam-se em classe funcional II, 8 em classe funcional III e 8 em classe funcional IV. Observou-se que 76% dos portadores de CMD encontravam-se em classe funcional III ou IV da NYHA. As características dos pacientes com CMD conforme a classe funcional, concentração de S100B e NT-proBNP estão listadas no Anexo - 4.

As características do grupo controle, tais como idade, sexo, níveis sanguíneos de S100B, níveis de NT-proBNP e emparelhamento com seus pares, portadores de CMD estão descritos no Anexo – 5, enquanto que os níveis de emparelhamento por NT-proBNP e por S100B podem ser analisados no Anexo 6 - Planilha A e B.

Os níveis de S100B e NT-proBNP foram estratificados por classes funcionais (Fig. 5 e Tab.9).

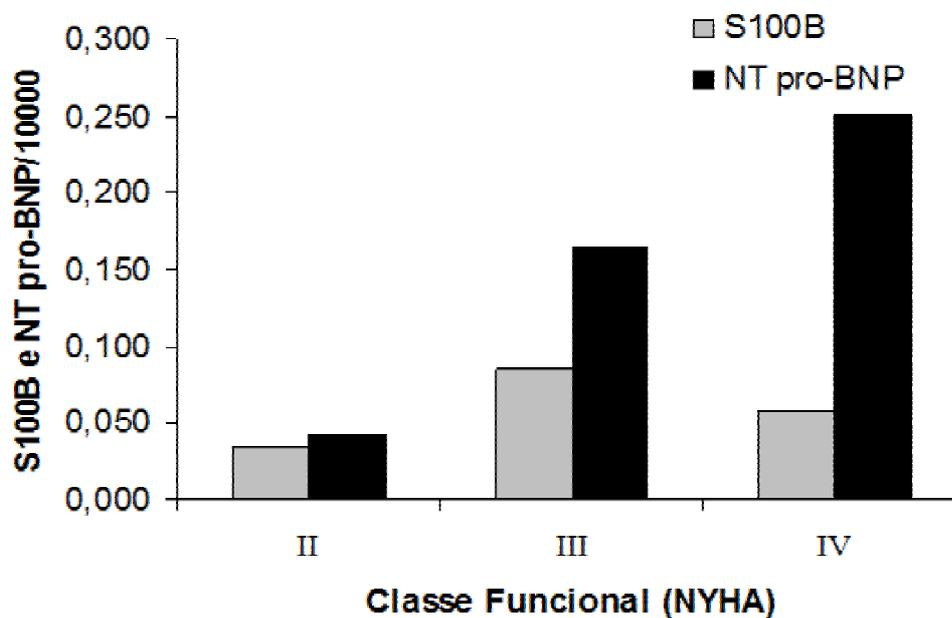


Figura 5. Níveis de S100B e NTproBNP e classe funcional

Tabela 9 – S100B e NT-proBNP estratificados por Classes Funcionais (NYHA)

Classe Funcional (NYHA)	S100B (µg/L)	NT pro BNP (pg/ml)
II		
Média ± Desvio Padrão	0,07 ± 0,09	1114,38 ± 1235,51
Mediana (p25– p75)	0,035 (0,01 – 0,09)	426 (284 – 1462)
III		
Média ± Desvio Padrão	0,11 ± 0,1	3031,15 ± 3561,21
Mediana (p25– p75)	0,085 (0,05 – 0,14)	1642,45 (618,4 – 4247,3)
IV		
Média ± Desvio Padrão	0,11 ± 0,15	2526,86 ± 1978,6
Mediana (p25– p75)	0,058(0,02 – 0,14)	2512,5 (884,2 - 3868)

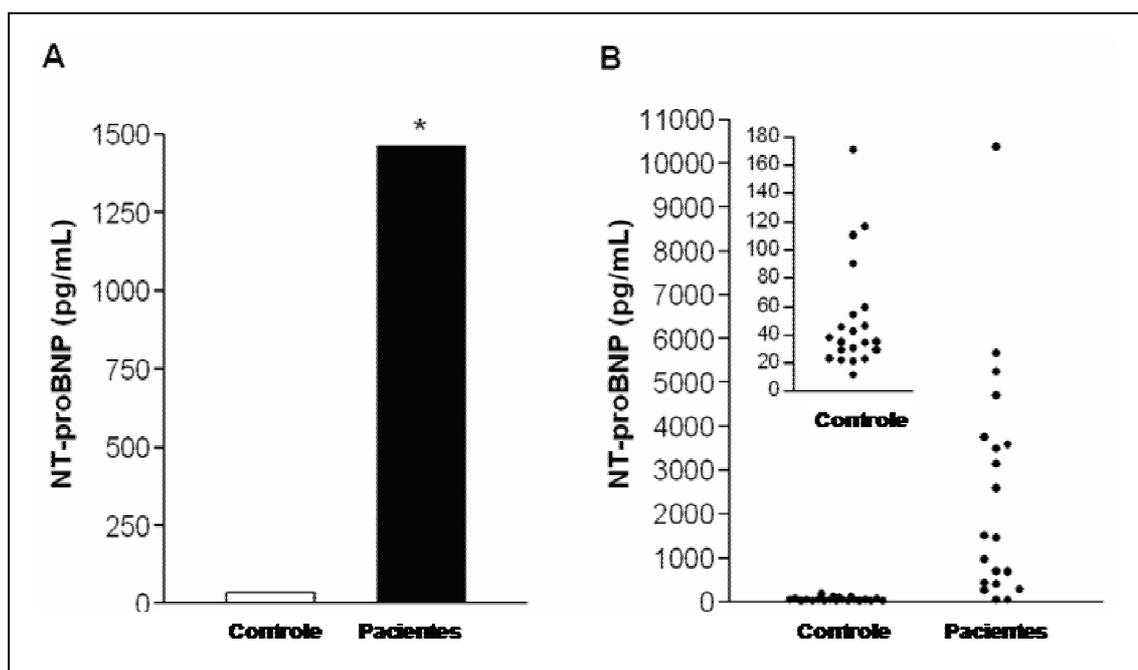
Não houve correlação significativa entre as classes funcionais e os valores de S100B e NT-proBNP.

7.1.1 Avaliação Ecocardiográfica

Para haver informação adicional para diagnóstico e prognóstico da CMD, foi realizado ecocardiograma transtorácico nos participantes envolvidos neste estudo. O grupo controle mostrou valores de ecocardiograma normais, enquanto que o grupo de pacientes com CMD apresentou valores anormais. A FE e o diâmetro diastólico VE foram comparados entre pacientes e grupo controle e ambos os parâmetros foram estatisticamente diferentes entre os 2 grupos ($P < 0.05$). Por motivos técnicos, não realizamos o exame ecocardiográfico em 3 indivíduos no grupo controle. Anexo 7 - Planilhas de A a H.

7.1.2 Medidas de NT-proBNP e proteína S100B

A medida das concentrações séricas de NT-proBNP foram significativamente maiores no grupo de pacientes (1462 pg/ml [426 - 3591]) do que no grupo controle (35,4 pg/ml [29,4 – 54,6]); $P < 0.001$ pelo teste de Mann-Whitney (Fig.6).



$P < 0.001$ pelo teste de Mann-Whitney

Figura 6. Concentrações séricas de NT-proBNP
(**A**: valores de mediana; **B**: gráfico de dispersão;
inserção: valores do grupo controle)

Também os níveis séricos de S100B foram maiores no grupo de cardiopatas (0.051 μ g/L [0.022 - 0.144]) do que o grupo controle (0.017 μ g/L [0.003 - 0.036]); $P = 0.009$ (Fig.7).

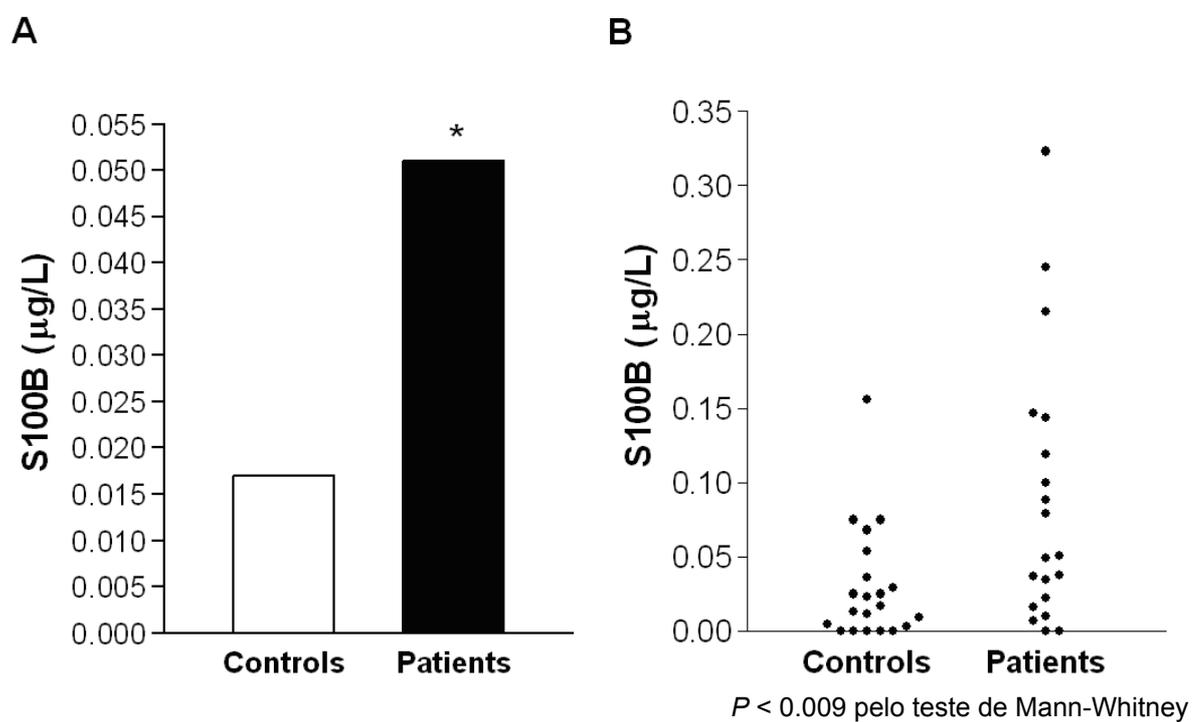


Figura 7. Concentrações séricas de S100B
(A: valores de mediana; B: gráfico de dispersão)

Os dados dos pacientes portadores de CMD, bem como o dados do grupo controle, foram analisados através de dados de média (Fig. 8).

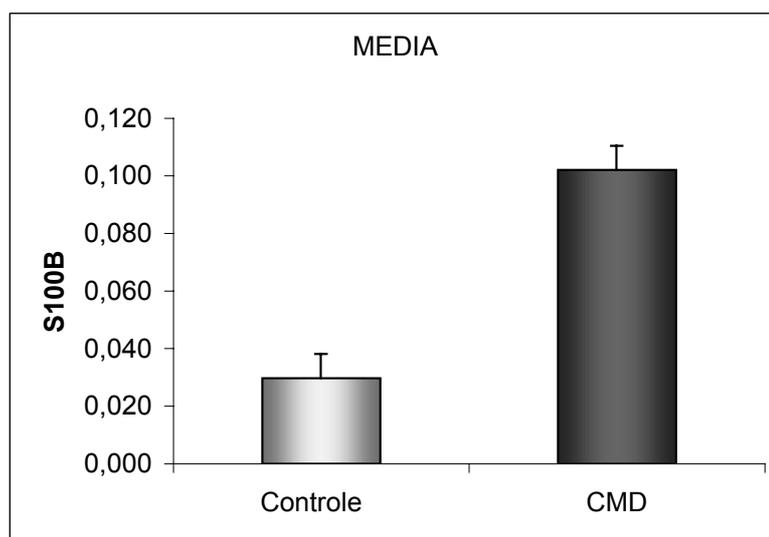
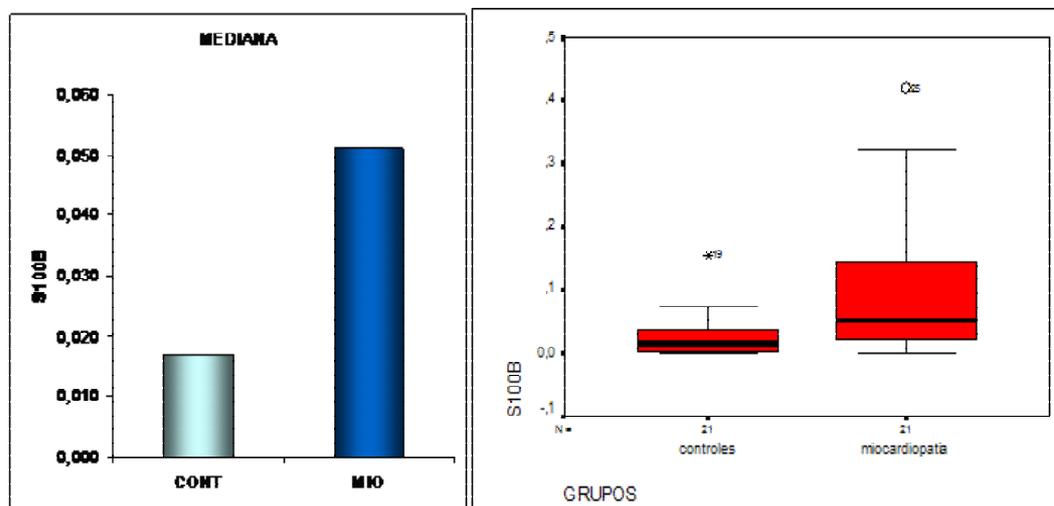


Figura 8. Dados da média dos grupos controle e pacientes

A Fig. 9 mostra os valores de mediana e o resultado da análise emparelhada dos dois grupos.



Análise emparelhada (Wilcoxon): $P=0,017$

Figura 9. Valores de mediana e análise emparelhada dos grupos controle e pacientes

Adicionalmente, foram correlacionados os valores de S100B e NT-proBNP dentro de cada grupo (Fig. 10). Houve correlação positiva estatisticamente significativa entre os níveis séricos de S100B e NT-proBNP somente no grupo de pacientes (Coeficiente de Spearman $r_s = 0.534$; $P = 0.013$). Não foi encontrada esta correlação no grupo controle (Coeficiente de Spearman $r_s = 0.158$; $P = 0.517$).

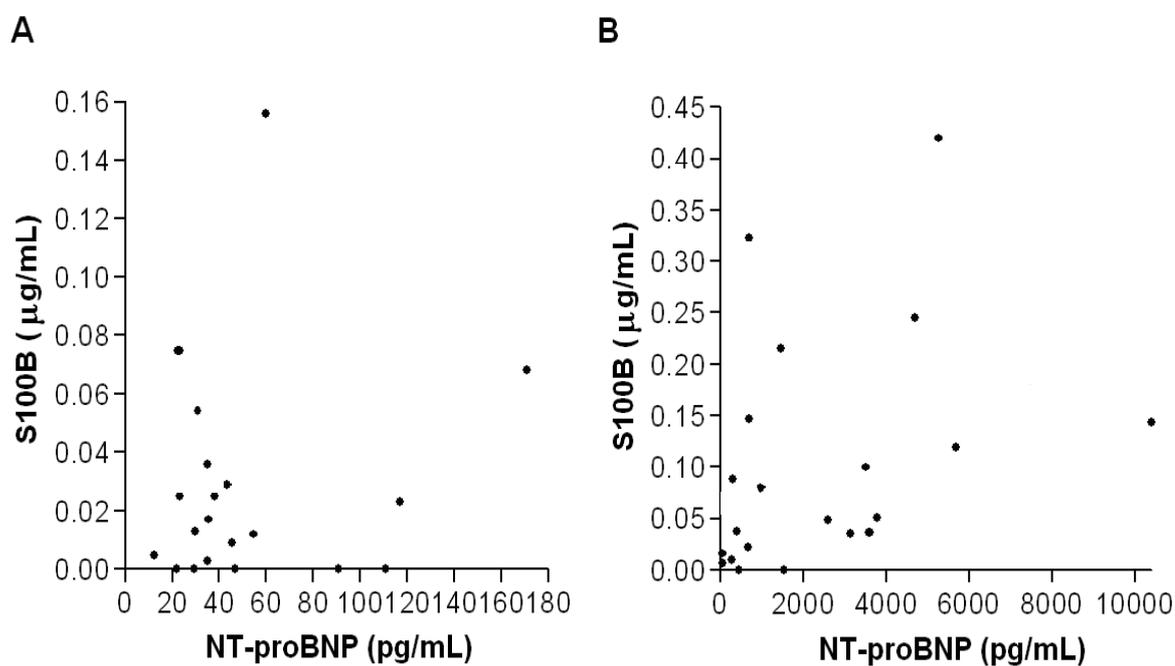


Figura 10. Correlação entre níveis séricos da proteína S100B e NT-proBNP NT
A: controle (Coeficiente de Spearman $r_s = 0.158$; $P = 0.517$)
B: pacientes com CMD (Coeficiente de Spearman $r_s = 0.534$; $P = 0.013$)

A comparação entre os níveis séricos de S100B entre pacientes com ou sem história passada de HAS não apresentou diferença significativa ($P = 0.36$). As diferenças na prevalência de HAS ou no uso de medicação não pode ser avaliada por análise de regressão logística multivariável porque a prevalência destas condições é zero no grupo controle.

DISCUSSÃO

8 DISCUSSÃO

O desenvolvimento da síndrome da IC envolve alterações em diversos sistemas homeostáticos, de forma que é considerada como uma desordem multiorgânica progressiva que, uma vez originada no coração, estende seu acometimento para muitos outros sítios. Esses processos fisiopatológicos englobam caminhos metabólicos distintos, mas que se interligam e interagem, concorrendo para perpetuar e fazer avançar a falência, remodelamento cardíaco, caquexia e a disfunção endotelial. Mesmo nas formas incipientes de IC, essas alterações já estão presentes, podendo servir como sinalizadores de risco e prognóstico.

A relevância clínica e epidemiológica da CMD e os mecanismos que envolvem o remodelamento do miocárdio são problemas de interesse e pesquisa experimental e clínica⁸⁷.

A avaliação dos níveis séricos de BNP tem emergido como um método adicional para o diagnóstico e extratificação de risco na suspeita de IC, sendo que o diagnóstico final requer integração entre os achados dos métodos tradicionais e a dosagem de BNP. Além disso, na IC avançada, o BNP e o precursor inativo (N-terminal proBNP, que é um polipeptídeo de peso molecular mais alto), podem ser melhores marcadores prognósticos do que FEVE. Recentemente, o BNP e o NT-proBNP, têm se mostrado úteis como marcadores periféricos na suspeita de IC, quando associados aos

métodos tradicionais, que ainda são essenciais para a estratégia diagnóstica.

O dosagem de BNP e NT-proBNP diferem em muitos aspectos. O BNP tem vida média significativamente menor (12-22 minutos) do que o NT-proBNP (60-120min), possivelmente devido a este fato é que somente o BNP (e não o NT-proBNP) é removido através de mecanismo mediado por receptor. A $\frac{1}{2}$ vida mais longa do NT-proBNP também pode ser explicada predominantemente pelo *clearance* renal, para que o valor de corte do NT-proBNP para o diagnóstico de IC, seja idade-dependente. Em parte devido a deteriorização da função renal (ex. taxa de função glomerular) com o passar da idade o valor de corte da dosagem de NT-proBNP para o diagnóstico se eleva para 3 vezes maior quando acima de 75 anos ($> 450\text{pg/mL}$) do que em pacientes com menos de 75 anos ($>125\text{pg/mL}$)¹¹⁹. Em contraste, o valor de corte da dosagem de BNP para diagnóstico em pacientes com dispnéia é $> 100\text{pg/mL}$ e é aplicável para todas as idades, provavelmente porque o *clearance* do BNP é menos dependente dos mecanismos renais. A comparação direta entre os testes de BNP e o NP-proBNP revela que ambas as moléculas tem boa acurácia para detectar disfunção cardíaca. Deste modo, ambos os marcadores (BNP e NT-proBNP) tem mostrado ser preditores independentes de mortalidade. Os níveis de BNP foram mais fortemente preditores do que o colesterol total, HDL, LDL e hemoglobina glicosilada.

Pesquisas realizadas com marcadores bioquímicos têm recebido maior atenção nas últimas décadas, de maneira a providenciar assistência ao diagnóstico e prognóstico de doenças cardíacas.

A S100B é considerada um biomarcador periférico de lesão do SNC. É uma proteína ligante de cálcio, com predomínio cerebral em 95% da sua secreção. Por esta razão é considerada uma proteína astrocitária e um biomarcador periférico promissor de lesão neuronal, apresentando correlação positiva dos seus níveis periféricos com o volume do infarto cerebral e correlaciona-se com a extensão, tipo e intensidade do comprometimento do SNC^{3,4}. Há significativo aumento dos níveis de S100B nos pacientes com desenvolvimento de herniação clínica¹⁰⁸. O papel fisiológico da proteína S100B ainda não está precisamente conhecido⁹⁵⁻⁹⁷. Alterações nos níveis sanguíneos geralmente estão relacionados com diversos fatores^{6,7} que afetam sua síntese, distribuição e metabolismo^{6,7}, bem como podendo ainda refletir alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica⁸.

Em conjunto, o grupo de pesquisadores do Departamento de Bioquímica/ICBS/UFRGS e investigadores do IC-FUC, realizamos uma pesquisa inovadora e única, utilizando um modelo experimental composto de 15 ratos Wisters, abatidos por concussão cerebral pós-dose baixa de halotano, seguida pela excisão do coração (excluindo-se completamente a possibilidade de influência do cérebro através de utilização de perfusão em coração isolado, pela técnica de Langendorff). Após um tempo de

estabilização do coração na CEC, foram selecionados 5 ratos para permanecerem em perfusão isolada (grupo controle) e 10 foram submetidos a isquemia cardíaca. Realizada coletas seriadas de S100B, demonstramos, pela primeira vez na literatura científica mundial, que coração isquêmico secreta a S100B. Tal achado apontou o coração como uma fonte de liberação extracerebral de proteína S100B associando-a a lesão miocárdica²⁸.

Diante da evidência de que o coração é um órgão que libera S100B quando submetido a lesão ou disfunção, avaliamos a possibilidade de uma nova linha de pesquisa, associando a secreção de S100B a CMD. Com a hipótese de que poderia ser esta proteína um biomarcador de lesão cardíaca em seres humanos, foi então delineado o atual projeto, incluindo-se o Laboratório de Insuficiência Cardíaca e Transplantes do Instituto do Coração (INCOR-USP) e com isso aproximando estes três centros de excelência em pesquisa, promovendo integração neste projeto multicêntrico.

Em nosso estudo, os achados dos níveis séricos significativamente mais elevados de NT-proBNP no grupo de pacientes com CMD corroborou com dados da literatura. Os dados de ecocardiograma transtorácico também demonstraram que houve adequada seleção e avaliação tanto do grupo de pacientes como do grupo controle.

Para dosar os níveis da proteína S100B foi utilizado um ensaio

imunoluminométrico com alta sensibilidade e especificidade que é capaz de detectá-la tanto em líquido amniótico como no líquido e no sangue^{34,72,73}. Além deste método, foi desenvolvido no Departamento de Bioquímica/ICBS /UFRGS um teste de ELISA para S100B com alta especificidade e leitura colorimétrica⁷⁴.

Este é um estudo pioneiro e realizado com metodologia inovadora. Inicialmente planejávamos coletar mais amostras de sangue, ampliando o número de pacientes. Porém, com apenas 21 pacientes já foi possível demonstrar relevância estatística.

Encontramos aumento nas concentrações séricas de NT-proBNP e S100B, além de correlação positiva entre os níveis de NT-proBNP e S100B somente no grupo de pacientes.

Devido a este estudo ter sido realizado “*in vivo*”, não foi possível excluir a influência do cérebro como fonte de liberação de S100B, uma vez a piora da função da função cardíaca resulta em diminuição da perfusão cerebral.

Recentes estudos demonstraram que 35 a 50% dos portadores de IC tem disfunção cognitiva, sendo que aproximadamente 19% destes pacientes apresentam diminuição do fluxo sanguíneo cerebral¹⁰⁷. Entretanto, nosso grupo demonstrou que coração isquêmico isolado libera S100B, independentemente da influência do cérebro, apontando o coração como uma fonte extracerebral para a elevação dos níveis de S100B séricos.

A principal contribuição do presente trabalho foi a de demonstrar a associação de níveis aumentados de proteína S100B em pacientes portadores de CMD, sugerindo a possibilidade de desenvolvimento de um novo marcador bioquímico de lesão miocárdica. Acreditamos que é fundamental compreender melhor a ativação inflamatória e sua multifacetada relação com os eixos de descompensação da doença, para que possamos estabelecer novas perspectivas diagnóstico-terapêuticas com impacto de relevância em um futuro próximo. Além disso, devido a correlação positiva entre os níveis de NT-proBNP e S100B só terem sido observadas nos pacientes com CMD, podemos sugerir que a doença cardíaca poderia ser fonte de liberação de S100B.

Esta nova metodologia poderá ser útil para o rápido diagnóstico da IC, sendo um método que apresenta como vantagens a facilidade de coleta, acessibilidade, possibilidade de ser feita a beira do leito e na emergência, factível, além de ser de baixo custo econômico e de boa aplicabilidade clínica, podendo ser fator integrante de decisão diagnóstica e, talvez, proporcionar aos pacientes a possibilidade de uma decisão terapêutica mais apropriada e com isso interferir no prognóstico.

Estudos prévios mostraram que, em miocárdio normal, não há expressão de S100B por cardiomiócitos. Quando há CMD progressiva com um marcado processo de remodelamento cardíaco, há a presença de locais com hipertrofia, fibrose e apoptose. Pesquisas prévias, demonstraram que S100B pode ser um importante marcador no processo de remodelamento

cardíaco, provavelmente atuando como um regulador negativo intrínseco da hipertrofia miocárdica, envolvendo a resposta dos cardiomiócitos ao estímulo trófico. Também foi detectada a presença de S100B em humanos e em ratos na área peri-infarto do miocárdio. Independentemente da possível ação reportada no processo de remodelamento cardíaco, a significância clínica do aumento dos níveis de S100B nos pacientes com CMD necessita ser elucidado. Entretanto, nós notamos uma grande diferença nos níveis de S100B no grupo de pacientes, quando comparados com o grupo controle (>50%), sugerindo que este marcador pode ser utilizado, por si só, como um possível detector de disfunção VE. Acreditamos que poderia a proteína S100B ser utilizada no diagnóstico de disfunção sistólica VE em conjunto com outros marcadores, tais como BNP.

A utilização da proteína S100B como biomarcador cardíaco é um assunto novo em Cardiologia e exigirá uma ampliação do projeto, para que possamos chegar a maiores conclusões, mas, a exemplo do BNP, esta pesquisa está escrevendo a história de um possível novo marcador bioquímico para a insuficiência cardíaca e as cardiomiopatias.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O desenho deste estudo apresenta algumas limitações analíticas. Primeiro, o pequeno número de participantes não permitem realizar testes associados de S100B com caso controle estratificado por etiologia e nem por classe funcional de IC. Segundo, ao lado da condição de IC, há aspectos cardiovasculares adicionais que diferem entre os grupos, tais como prevalência de hipertensão e uso de medicamentos. A possível influência destas diferenças adicionais entre casos e controles deve ser levado em conta, embora a associação entre a história de HAS e S100B nos casos, nos nossos resultados não apresentou diferença estatística associado a pressão arterial.

Além disso, isto proporciona suporte para sugerir que as alterações dos níveis de S100B, em doenças cardíacas, pode ser clinicamente relevante, provavelmente agindo como um marcador bioquímico periférico para diagnóstico de cardiopatia.

10. CONCLUSÕES

10 CONCLUSÕES

- É possível e factível quantificar e dosar os níveis séricos periféricos da proteína S100B e existe a possibilidade de que a mesma poderia ser um marcador bioquímico periférico efetivo de disfunção ventricular em portadores de cardiomiopatia dilatada.
- Houve diferença significativa na dosagem de NT-proBNP, em pacientes com CMD e IC Classe II- III e IV da NYHA quando comparados aos níveis obtidos no grupo controle
- Houve diferença significativa na dosagem de proteína S100B, em pacientes com CMD e IC Classe II- III e IV da NYHA quando comparados aos níveis obtidos no grupo controle
- Frente a confirmação de que há liberação de proteína S100B pelo miocárdio em corações submetidos a lesão e a correção positiva entre os níveis da proteína S100B com os níveis de NT-proB no grupo de CMD, existe a possibilidade de ser a S100B um marcador bioquímico periférico de diagnóstico e prognóstico de lesão cardíaca em portadores de CMD
- Este trabalho reforça a evidência que aponta o coração como uma fonte de liberação de S100B sérica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, Bauer H, Gries A, Bartsch P et al. Motsch J, Martin E. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103 (22): 2694-8.
2. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemicals markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* 2000; 31: 645-50.
3. Buttner T, Weyers S, Postert T, Prengelmeyer R, Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997; 28 (10): 1961-5.
4. Walz R, Portela LVC, Tort ABL, Neto EC, Fernandes LNT, Gonçalves CA, et al. Serum S100B levels in patients with HTLV-I associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. *Neurology* 2000; 54: 2021-2.
5. Foerch C, Otto B, Singer OC, Neumann-Haefelin T, Yan B, Berkefeld J et al. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2004; 35 (9): 2160-4.

6. Dietrich MO, Tort AB, Schaf DV, Farina M, Gonçalves CA, Souza DO, et al. Increase in serum S100B protein level after a swimming race. *Clin J of Applied Physiology* 2003; 28 (5): 710-6.
7. Heizmann CW. S100B protein in clinical diagnostics: assay specificity. *Clinical Chemistry* 2004; 50 (1): 249-51.
8. Willoughby KA, Kleindienst A, Müller C, Chen T, Muir JK, Ellis EF. S100B protein is released by in vitro trauma and reduces delayed neuronal injury. *Journal of Neurochemistry* 2004; 91: 1284-91.
9. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S-100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37: 417-29.
10. Ingebrigtsen T, Waterloo K, Jacobsen EA, Langbakk B, Romner B. Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioural outcome. *Neurosurgery*. 1999; 45: 468-75.
11. Tramontina VE, Leite MC, Nardin P, Silva M, Karkow AR, Adolf R et al. S100B Levels in the cerebrospinal fluid of rats are sex and anaesthetic dependent. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2007; 1-5.
12. Lara DR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Portela LVC, Gonçalves CA, Fonseca M, et al. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *Journal of Psychiatric Research* 2001; 35 (6): 349-50.

13. LeFranc F, Decaestecker C, Brotchi J, Heizmann CW, Dewitte O, Kiss R, et al. Co-expression/co-location of Co-expression/co-location of S100 proteins (S100B, S100A1 and S100A2) and protein kinase C (PKC- bb, - hh and - zz) in a rat model of cerebral basilar artery vasospasm. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2005; 31: 649-60.
14. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 637-68.
15. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Bioche Biophys Res Commun* 1965; 19: 739-44.
16. Savola O, Hillbom M. Early predictors of post-concussion symptoms in patients with mild head injury. *European J of Neurology* 2003; 10: 175-81.
17. Tsoporis, JN, Marks A, Kahn HJ, Butany JW, Liu PP, O'Hanlon D, et al. S100b inhibits α 1-adrenergic induction of the hypertrophic phenotype in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1997; 272: 31915-21.
18. Tsoporis JN, Marks A, Kahn HJ, Butany JW, Liu PP, O'Hanlon D, et al. Inhibition of norepinephrine-induced cardiac hypertrophy in s100beta transgenic mice. *J Clin Invest* 1998; 102: 1609-16.

19. Petzold A, Stiefel D, Copp AJ. Amniotic fluid brain-specific proteins are biomarkers for spinal cord injury in experimental myelomeningocele. *J of Neurochemistry* 2005; 95: 594-8.
20. Bokesch PM, Appachi E, Cavaglia M, Mossad E, Mee RB. A glial-derived protein, S100B, in neonates and infants with congenital heart disease: evidence for preexisting neurologic injury. *Anesthesia and Analgesia* 2002; 95 (4): 889-92.
21. Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Liska J, Settergren G, Vaage J. Increase in serum S100A1-B and S100BB during cardiac surgery arises from extracerebral sources. *The Annals of Thoracic Surgery* 2001; 71 (5): 1512-7.
22. Wimmer-Greinecker G, Matheis G, Brieden M, Dietrich M, Oremek G, Westphal K, et al. Neuropsychological changes after cardiopulmonary bypass for coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46 (22) 207-12.
23. Ashraf S, Bhattacharya K, Tian Y, Watterson K. Cytokine and S100B levels in paediatric patients undergoing corrective cardiac surgery with or without total circulatory arrest. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1999; 16: 32-7.
24. Ali MS, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *British J Anaesth* 2000; 85 (2): 287-98.

-
25. Schmidt M, Scheunert T, Steinbach G, Schirmer U, Marx T, Freitag N, et al. Hypertension as a risk factor for cerebral injury during cardiopulmonary bypass Protein S100B and transcranial Doppler findings. *Anaesthesia* 2001; 56: 733-8.
 26. Tsoporis JN, Marks A, Haddad A, Dawood F, Liu PP, Parker TG. S100B expression modulates left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation* 2005; 111: 598-606.
 27. Remppis A, Greten T, Schafer BW, Hunziker P, Erne P, Katus HA, et al. Altered expression of the Ca²⁺-binding protein S100A1 in human cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1313: 253-7.
 28. Mazzini GS, Schaf DV, Oliveira AR, Gonçalves CA, Belló-Klein A, Bordignon S et al. The ischemic rat heart releases S100B. *Life Sciences* 2005; 77: 882-9.
 29. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P (eds). Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.503-33.
 30. Mesquita ET. Fisiopatogenia e etiopatogenia da insuficiência cardíaca. In: Mesquita ET, Bocchi EA, Vilas-Boas F, Villacorta H, Baima J, Tavares LR, Moura LAZ, Montera MW (eds). Avanços na prática clínica da insuficiência cardíaca descompensada. São Paulo: Abbott: 2002;3: p.43-58.

31. Simões MV, Marques F, O'Connel JL. Diagnóstico, Classificação e Avaliação Prognóstica da Insuficiência Cardíaca. In: Nobre F, Serrano Jr CV: Tratado de Cardiologia- SOCESP. Ed. Manole; 2005. v.3, p.750-61.
32. Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998; 135 (Suppl): S 204-15.
33. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 301-6.
34. Smith SP, Shaw GS. Assignment and secondary structure of calcium-bound human S100B. *Jl of Biomolecular* 1997; 10: 77-88.
35. Mazzini GS, Schaf DV, Vinadé ER, Horowitz ES, Bruch RS, Brunm LMBP, Gonçalves CA, Bacal F, Souza DO, Portela LVC, Bordignon S. Increased S100B Serum Levels in Dilated Cardiomyopathy Patients. *J of Cardiac Failure* 2007, 13 (10): 850-4.
36. Scardovi AB, DeMaria R, Coletta C, Aspromonte N, Perna S, Cacciatore G, et al. Multiparametric Risk Stratification in Patients With Mild to Moderate Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 2007, 13: 445-51.
37. Ostendorp T, Heizmann CW, Kroneck PMH, Fritz G. Purification, crystallization and preliminary X-ray diffraction studies on human Ca²⁺-binding protein S100B. *Acta Cryst.* 2005, F61: 673–5.

38. Gazzolo D, Massetti P, Kornacka M, Abella R, Bruschetti P, Michetti F. Phentolamine administration increases blood S100B protein levels in pediatric open-heart surgery patients. *ACTA Paediatr* 2003, 92: 1427-32.
39. Schick U, Döhnert J, Meyer J-J, Vitzthum H-E. Prognostic significance of SSEP, BAEP and serum S-100B monitoring after aneurysm surgery. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 161-9.
40. Vicente E, Tramontina F, Leite MC, Nardin P, Silva M, Karkow AR, et al. S100B Levels in the cerebrospinal fluid of rats are sex and anaesthetic dependent. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2007:1-5.
41. Pfeifer R, Ferrari M, Börner A, Deufel T, Figulla HR. Serum concentration of NSE and S-100b during LVAD in non-resuscitated patients. *Resuscitation* 2008;79(1):46-53
42. Oses JP, Leke R, Portela LV, Lara DR, Schmidt AP, Casalia EA, et al. Biochemical brain markers and purinergic parameters in rat CSF after seizure induced by pentylenetetrazol. *Brain Research Bulletin* 2004; 64: 237-42.
43. Tavares L, Silva GP, Pereira SB, et al. Co-morbidades e fatores de descompensação dos pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada na cidade de Niterói. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79 (Supl IV): 35.

-
44. Spina GS. Sopros cardíacos, valvopatias e febre reumática. In: Serrano Jr. CV, Pesaro AEP, Cavalcanti EFA (eds). *Cardiologia prática*. Barueri - São Paulo: Manole; 2007. p.67-91.
 45. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA Pocket guidelines (based on the ACC/AHA 2006 guideline revision) for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1–148.
 46. Pereira Barretto AC, Ramires JAF. Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71 (4): 635-42.
 47. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/ AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and The International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: 154-235.
 48. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto M, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386-91.

49. Jones JM, O’Kane H, Gladstone DJ, Sarsam MA, Camoalani G, MacGowan SW, et al. Repeat heart valve surgery: risk factors for operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122 (5): 913-8.
50. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79: 1-30.
51. Givert MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure, pulmonary edema, high-output failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E (ed) *Braunwald’s E. Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 7 ed. Philadelphia: Elsevier Inc. 2005: 539-68.
52. Cardoso LF, Tarasoutchi F, Spina GS. Emergências em valvopatias. In: Serrano Jr. CV, Pesaro AEP, Cavalcanti EFA (eds). *Cardiologia prática*. Barueri São Paulo: Manole; 2007. p. 84-91.
53. Adorisio R, De Luca L, Rossi J, Gheorghide M. Pharmacological treatment of chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2006, 11: 109-23.
54. Zannad F, Adamopoulos C, Mebazaa A, Gheorghide M. The challenge of acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev* 2006, 11: 135-9.
55. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Eng J Med* 2002, 347 (3): 161-7.

-
56. Alehagen U, Svensson E, Dahlström U. Natriuretic peptide biomarkers as information indicators in elderly patients with possible heart failure followed over six years: A head-to-head comparison of four cardiac natriuretic peptides. *J Cardiac Failure* 2007; 13 (6): 452-61.
 57. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, Caamaño AG, Clausell N, Moreira MC, et al. I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85 (supl 3): 49-94.
 58. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/ International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93 (5): 841-2.
 59. Repetto A, Bello BD, Pasotti M, Agozzino M, Viganò M, Klersy C, et al. Coronary atherosclerosis in end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy: an innocent bystander? *Eur Heart J*. 2005; 26 (15): 1519-27.
 60. Dickstein K, Coehn-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the

-
- European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-89.
61. Remme WJ. Pharmacological modulation of cardiovascular remodeling: a guide to heart failure therapy. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2003; 17: 349-60.
62. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling .concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-82.
63. Hein S, Amon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, Bauer EP, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003; 107: 984-91.
64. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18.
65. Rossi A, Enriquez S, Burnett JC, Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1256-62.
66. Silva LB, Ferreira CA, Blacher C, Leães P, Haddad H. Peptídeo Natriurético Tipo-B e Doenças Cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol* 2003, 81 (nº 5): 529-34.

-
67. Pereira-Barretto AC, Oliveira Junior MT, Strunz CC, Del Carlo CH, Scipioni AR, Ramires JAF. O nível sérico de NT-proBNP é um preditor prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. *Arq Bras Cardiol* 2006, 87(2): 174-7.
68. Ziegler DR, Innocente CE, Leal RB, Rodnight R, Gonçalves CA. The S100B protein inhibits phosphorylation of GFAP and vimentin in cytoskeletal fraction from immature rat hippocampus. *Neurochem Res* 1998, 23: 1259-63
69. Gonçalves DS, Lenz G, Karl J, Gonçalves CA, Rodnight R. Extracellular S100B protein modulates ERK in astrocyte cultures. *Neuro Report* 2000; 11: 807-9.
70. Pinto S, Gottfried C, Mendez A, Gonçalves D, Karl J, Gonçalves CA, Wofchuk S, Rodnight R. Immunoccontent and secretion of S100B in astrocyte cultures from different brain regions in relation to morphology. *FEBS Lett* 2000, 486: 203-7.
71. Portela LVC, Tort ABL, Walz R, Bianchin M, Trevisol-Bittencourt PC, Wille PR, et al. Interictal serum S100B levels in chronic neurocysticercosis and idiopathic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003, 108: 424-7.

-
72. Portela LV, Brenol JC, Walz R, Bianchin M, Tort AB, Canabarro UP, et al. Serum S100B levels in patients with lupus erythematosus: preliminary observation. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9 (1): 164-6.
 73. Portela LC, Tort ABL, Neto EC, Kessler RG, Penchaszadehv V, Souza DO, et al. High immunoccontent of S100 beta protein in amniotic fluid of pregnancies with Down syndrome. *Ultrasound Obst Gyn.* 2000; 16: 590-2.
 74. Tramontina F, Karl J, Gottfried C, Mendez A, Gonçalves D, Portela LV, et al. Digitonin-permeabilization of astrocytes in culture monitored by trypan blue exclusion and loss of S100B by ELISA *Brain Res. Protocols* 2000; 6: 86-90.
 75. Cohn JN, Bristow MR, Chien KR, Colucci WS, Frazier OH, Leinwand LA, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Special Emphasis Panel on Heart Failure Research. *Circulation* 1997; 95: 766-70.
 76. Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, Sato Y, Nakagawa H, Morikawa Y, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: results from nationwide surveys. *Circ J* 2002; 66: 323-36.
 77. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24:1735-43.

-
78. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995; 96:1280-7.
 79. O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL, Anwaruddin S, Krauser DG, Tung R, et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *J Card Fail* 2005; 11: S9-14.
 80. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 330-7.
 81. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 2000; 31: 2670-7.
 82. Missler U, Orłowski N, Notzold A, Dibbelt L, Steinmeier E, Wiesmann M. Early elevation of S-100B protein in blood after cardiac surgery is not a predictor of ischemic cerebral injury. *Clin Chim Acta* 2002; 321: 29-33.

-
83. Snyder-Ramos SA, Gruhlke T, Bauer H, Bauer M, Luntz AP, Motsch J, et al. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 2004; 59: 344-9.
 84. Rakar S, Sinagra G, Di Lenarda A, Poletti A, Bussani R, Silvestri F, et al. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. The Heart Muscle Disease Study Group. *Eur Heart J* 1997; 18: 117-23.
 85. Keren A, Gottlieb S, Tzivoni D, Stern S, Yarom R, Billingham ME, et al. Mildly dilated congestive cardiomyopathy. Use of prospective diagnostic criteria and description of the clinical course without heart transplantation. *Circulation* 1990; 81: 506-17.
 86. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999; 79: 215-62.
 87. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; 90: 2772-9.
 88. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol* 1992; 69:1458-66.

-
89. Kessler FHP, Woody G, Portela LVC, Tort ABL, De Boni R, Peuker ACWB, Genro V, Lísia von Diemen L, Souza DOG, Pechansky F. Brain injury markers (S100B and NSE) in chronic cocaine dependents. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007; 29 (2): 134-9.
 90. Snyder-Ramos SA, Gruhlke T, Bauer H, Bauer M, Luntz AP, Motch J, et al. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 2004, 59: 344-9.
 91. Portela LV, Tort AB, Schaf DV, Ribeiro L, Nora DB, Walz R, et al. The serum S100B concentration is age dependent. *Clin Chem* 2002; 48:950-2.
 92. Lardner D, Davidson A, McKenzie I, Cochrane A. Delayed rises in serum S100B levels and adverse neurological outcome in infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Paediatric Anaesthesia* 2004, 14: 495-500.
 93. Gazzolo D, Masetti P, Meli M, Grutzfeld D, Michetti F. Elevated S100B protein as an early indicator of intracranial haemorrhage in infants subjected to extracorporeal membrane oxygenation. *Acta Paediatr* 2002, 91: 218-21.
 94. Wilhelma KR, Yanamandra K, Grudenb MA, Zamotina V, Malisauksa M, Casaitc V, et al. Immune reactivity towards insulin, its amyloid and protein S100B in blood sera of Parkinson's disease patients. *European J of Neurology* 2007, 14: 327-34.

-
95. Sherstnev VV, Storozheva ZI, Proshin AT, Ya. Makhmutov R, Puzyrev AV. S100B Protein in Pro- and Antiapoptotic Doses Produces Different Effects on Defensive Behavior in Adult Rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2003, 6: 543-7.
 96. Aberg T. Signs of brain cell injury during open heart operations: Past and present. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1312-5.
 97. Mills SA. Risk factors for cerebral injury and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1995; 59: 1296-9.
 98. Datasus. <http://tabnet.datasus.gov.br>
 99. Markus MSP, Freitas HFG, Chizzola PR, Silva GT, Lima ACP, Mansur AJ. Massa ventricular esquerda em portadores de insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*, 2004; 83: 227-31.
 100. Murphy CL, McMurray JJV. Approaches to the treatment of anaemia in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2008, 13: 431-8.
 101. Richards M. Outpatient Management of Heart Failure. *Heart Failure Reviews*, 2003: 8: 345-8.
 102. Marwick TH, Zuchowski C, Lauer MS, Secknus MA, Williams MJ, Lytle BW. Functional Status and Quality of Life in Patients With Heart Failure Undergoing Coronary Bypass Surgery After Assessment of Myocardial Viability. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 750-8.

103. Chung P, Hermann L. Acute Decompensated Heart Failure: Formulating an Evidence-Based Approach to Diagnosis and Treatment (Part I). *The Mount Sinai J of Medicine* 2006, 73 (2): 506-15.
104. Mehra MR. Optimizing outcomes in the patient with acute decompensated heart failure. *Am Heart J* 2006; 151: 571-9.
105. Nieminen MS, Harjola VP. Definition and Epidemiology of Acute Heart Failure Syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96 (6A): 5G-10G.
106. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, for the ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk Stratification for In-Hospital Mortality in Acutely Decompensated Heart Failure Classification and Regression Tree Analysis. *JAMA* 2005; 293 (5): 572-80.
107. Choi BR, Kim JS, Yang YJ, Park KM, Lee CW, Kim YH, et al. Factors Associated With Decreased Cerebral Blood Flow in Congestive Heart Failure Secondary to Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1365-9.
108. Vicente E, Tramontina F, Leite MC, Nardin P, Silva M, Karkow AR, et al. S100B Levels in the cerebrospinal fluid of rats are sex and anaesthetic dependent. *Clin Exper Pharmacol Physiol* 2007:1-5.
109. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 95 (supl.): 3C-8C.

-
110. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002; 91: 988-98.
 111. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 517-26.
 112. Candia AM, Villacorta Júnior H, Mesquita EV. Ativação Imune-Inflamatória na Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2007; 89(3) : 201-208.
 113. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Fukai D, Mabuchi N, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 3: 391-8.
 114. Munger MA, Johnson B, Amber IJ, Gilbert EM. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild to moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 723-7.
 115. Sato Y, Takatsu Y, Yamada T, Kataoka K, Taniguchi R, Matsumori A, et al. Serial circulation concentrations of C-reactive protein, interleucine-4 and interleucine-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin Cardiol*. 1999; 22: 811-3.
 116. Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagorn J, Susen S, Bauters C, et al. High-sensitivity C reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 2245-50.
 117. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2005; 95 (supl.): 3C-8C.

118. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2002; 85: 51-66.
119. Mehra MR, Maisel A. B-type natriuretic peptide in heart failure: diagnostic, prognostic, and therapeutic use. *Crit Pathways in Cardiol* 2005;4:10-20

ANEXOS

Anexo 1

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :DOCUMENTO DE IDENTIDADE: Nº SEXO : M F

DATA NASCIMENTO: / /

ENDEREÇO Nº APTO: BAIRRO: CIDADE CEP: FONE: DDD ()**2. RESPONSÁVEL LEGAL .**

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO. / /

ENDEREÇO: . Nº APTO: BAIRRO: . CIDADE: CEP: FONE - DDD ()

Anexo 2 – Planilha B. Dados Gerais / Pacientes com CMD

N	TRANSF SG (anos)	HEP B	HEP C	TOXO G	TOXO M	CMV G	CMV M	VDRL	HIV	CHAGAS
2	1,00	2	2	2	2	1	2	2	2	2
4	26 a	2	2	1	2	1	2	2	2	2
5										
6	2,00	2	2	1	2	2	2	2	2	2
7		2	2	1	2	1	2	2	2	2
8	1,00	2	2	1	2	1	2	2	2	2
9	2,00									
11										
13	2,00	2	1	1	2	1	2	2	2	2
14	2,00	2	2	2	2	1	2	2	2	2
16	1,00	2	2	1	2	1	2	2	2	2
17	anemia- 10 anos	2	2	1	2	2	2	2	2	2
18	2,00	2	2	1	2	1	2	1	2	2
19	2,00									
20		2	2	1	2	2	2	2	2	
21	2,00	2	2	2	2	1	2	2	2	2
22	2,00	2	2	2	2	1	2	2	2	2
23	2,00	2	2	1	2	1	2	2	2	
24	2,00	2	2	2	2	1	2	2	2	2
25	1,00	2	2	1	2	1	2	1	2	2
26	1,00	2	2	1	2	1	2	2	2	2
1	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00	2,00
3	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00
10	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	2,00	
12	1,00	2,00	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00
15	37834,00	2,00	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	2,00	

Anexo 2 – Planilha C. Dados Gerais / Pacientes com CMD

N	CREAT	COL T	LDL	HDL	TRIG	ALBUM	TGO	TGP	BIL T	BIL DIR	ÁC ÚR	PSA
2	1,15	162,00	102,00	44,00	81,00	3,40	14,00	11,00	1,36	0,56	11,20	1,06
4	0,96	188,00	113,00	45,00	150,00	4,00	4,00	9,00	0,70	0,22	6,30	
5												
6	1,57	141,00	92,00	35,00	68,00	3,60	13,00	15,00	1,59	0,26	11,00	0,64
7	1,00	190,00	123,00	32,00	176,00	5,30	19,00	19,00	1,26	0,20		0,32
8	1,11	193,00	116,00	52,00	124,00	4,30	9,00	10,00	1,06	0,19	7,60	1,71
9												
11												
13	1,08	169,00	109,00	28,00	158,00	4,20	32,00	54,00	0,80	0,03	6,20	
14	0,93	281,00	194?	68,00	112,00	4,20	10,00	5,00	1,47	0,20	5,10	
16	1,15	171,00	104,00	42,00	123,00	4,30	3,00	7,00	0,50	0,24	8,00	0,21
17	0,11	177,00	12,00	25,00	159,00	4,20	18,00	28,00	1,77	0,35	8,20	0,25
18	1,26	193,00	132,00	36,00	127,00	4,00	6,00	7,00	0,70	0,14	7,20	0,36
19												
20	0,95	154,00	101,00	44,00	43,00	4,00	13,00	5,00	1,58	0,72	7,90	0,22
21	0,89	163,00	99,00	33,00	154,00	4,20	9,00	12,00	0,76	0,12	4,70	
22	1,60	126,00	87,00	19,00	98,00						11,10	
23	0,93	191,00	124,00	44,00	114,00	4,00	13,00	11,00	0,64	0,17	5,30	
24	1,04	170,00	95,00	43,00	160,00	3,90	8,00	5,00	0,65	0,11	6,60	1,00
25	1,10	193,00	112,00	36,00	223,00	3,90	6,00	4,00	0,94	0,13	8,50	0,78
26	1,02	174,00	110,00	31,00	166,00	4,20	12,00	13,00	1,44	0,26	6,30	0,01
1	1,20	183,00	134,00	35,00	52,00	3,50	10,00	6,00	2,46	1,56	9,30	0,40
3	1,07	262,00	173,00	44,00	223,00	3,40			0,72	0,10	7,10	18,20
10		106,00	68,00	26,00	60,00	3,80	11,00	7,00	1,28	0,52	7,50	0,67
12	0,88	184,00	109,00	59,00	78,00	4,20	7,00	10,00	0,40	0,09	4,60	
15	1,13					3,60						1,17

Anexo 2 – Planilha D. Dados Gerais / Medicamentos

PACIENTES CMD

N	DIAGNÓSTICO	MEDICAMENTOS							
		IECA	Dig	HCT	Furosem	Espiro	Aldac	Anlo	Carvedilol
2	mcp dilatada reumática (classe III-IV)	x	x		x	x			x
4	mcp dilatada isquêmica	x	x		x				
5	mcp dilatada reumática	x	x		x		x		
6	mcp dilatada		x	x	x				x
7	mcp dilatada idiopática		x	x	x				
8	mcp dilatada reumática	x	x	x					
9	mcp dilatada isquêmica	x	x		x	x			
11	mcp dilatada hipertensiva	x	x		x	x			x
13	mcp dilatada hipertensiva (classe III)	x	x		x	x			
14	mcp hipertrófica em fase dilatada	x				x			x
16	mcp dilatada isquêmica	x			x				
17	mcp dilatada (classe III-IV)	x	x		x	x			
18	mcp dilatada hipertensiva	x	x		x		x		x
19	mcp dilatada isquêmica	x			x				
20	mcp dilatada idiopática (classe III-IV)	x	x		x	x			
21	?	x	x		x		x		x
22	mcp dilatada idiopática	x							
23	mcp periparto	x			x		x		x
24	mcp dilatada idiopática	x	x	x	x		x		x
25	mcp dilatada isquêmica	x	x		x			x	
26	mcp dilatada congênita	x	x		x		x		

PAC EXCLUÍDOS

1	Mcp dilatada isquêmica	x	x	x	x	x			x
3	mcp dilatada	x						x	
10	mcp dilatada isquêmica		x				x		x
12	?		x				x		x
15	mcp isquêmica intratável	x			x			x	

Anexo 2 – Planilha E. Dados Gerais / Medicamentos

N	Metoprolol	Atenolol	AAS	Amiod	Monocord	Isossorb	Anticoag	Estatina	OUTROS
2							x		
4			x						
5									medroxiprogesterona
6				x			x		valsartan,
7			x	x	x				valsartan, KCl
8							x		
9			x		x		x		KCl
11			x	x			x		
13			x						
14			x	x		x		x	
16	x				x			x	
17	x								tiroxina
18			x						
19	x						x	x	izoniazida, pondera
20									tiamina, complexo B
21									
22				x			x	x	
23				x	x	x			
24							x		
25							x		berotec,
26	x						x		
1			x					x	
3		x	x		x				hipoglicemiante, tiroxina
10			x		x				ranitidina
12			x						hidralazina, nitrato, BRA
15		x	x						omeprazol, metformina,

Anexo 3 – Planilha A. IMC do grupo de pacientes com CMD e do grupo controle

IMC controles	IMC pacientes				
21,36686914	23,30668005				
23,51020408	26,74811421				
21,8299522	27,6816609	Medianas	23,67125	26,41472	
20,9572742	21,37409801	p25	21,82995	23,94195	
31,63739669	23,59700421	p75	25,39063	29,72745	
25,390625	26,72287252				
23,67125363	30,29920465				
25,20920136	24,05693475	Médias	24,45384	26,83396	
26,51180407	30,33021487		3,305864	3,805697	
	26,0261749				
	25,55932916				
	34,71783866				
	28,95900015				
	20,34814131				
	22,4609375				
	32,87070855				
	26,10656224				
	29,536862				
	30,50748967				
	25,46938776				

Anexo 3 – Planilha B. IMC do grupo de pacientes com CMD e do grupo controle

S100B – CMD

N	IDADE	SEXO	S100B	PRÓ-BNP	PESO	ALTURA	SC	IMC	S100B	PRÓ-BNP
2	33,03	M	0.144	10394	65,00	167	1,74	23,30668	0,144	10394
4	51,21	F	0.215	1462	57,80	147	1,54	26,748114	0,215	1462
5	58,27	F	0.245	4699					0,245	4699
6	44,11	M	0.42	5249	80,00	170	1,94	27,681661	0,420	5249
7	49,34	M	0.119	5673	62,50	171	1,72	21,374098	0,119	5673
8	59,21	M	0.147	693,9	69,00	171	1,81	23,597004	0,147	693,9
9	47,91	M	0.051	3772	71,00	163	1,79	26,722873	0,051	3772
11	56,04	M	0.035	3138	96,00	178	2,18	30,299205	0,035	3138
13	52,3	M	0.038	395	72,00	173	1,86	24,056935	0,038	395
14	53,14	F	0.079	960,6	71,00	153	1,74	30,330215	0,079	960,6
16	46,68	M	0.022	654,8	70,00	164	1,79	26,026175	0,022	654,8
17	33	M	0.323	692,8	73,00	169	1,85	25,559329	0,323	692,8
18	50,97	M	0.049	2591	110,00	178	2,33	34,717839	0,049	2591
19	65,67	M	0.1	3507	76,00	162	1,85	28,959	0,100	3507
20	32,83	M	0.007	35,49	59,50	171	1,68	20,348141	0,007	35,49
21	48,94	F	0.01	262	57,50	160	1,60	22,460938	0,010	262
22	49,78	M	0.088	283,9	112,50	185	2,40	32,870709	0,088	283,9
23	39,07	F	0.016	37,48	66,00	159	1,71	26,106562	0,016	37,48
24	29,85	M	0.0	426	100,00	184	2,26	29,536862	0,000	426
25	60,6	M	0.0	1518	94,50	176	2,15	30,50749	0,000	1518
26	46,6	M	0.037	3591	78,00	175	1,95	25,469388	0,037	3591

EXCLUÍDOS						
1	58,8	M	0,042	12901	77,00	1,71
3	54,92	M	0,000		85,00	1,62
10	57,24	M	0,004	1957	77,00	1,64
12	46,96	F	0,000		49,00	1,50
15	52,37		0,000		91,60	1,70

IMC
media 26,83396

Anexo 4 – Classe Funcional - S100B e NT-proBNP

N	CLASSE FUNCIONAL	S100B	NT-proBNP
20	IV	0,007	35,49
23	III	0,016	37,48
21	II	0,010	262
22	II	0,088	283,9
13	III	0,038	395
24	II	0,000	426
16	IV	0,022	654,8
17	III	0,323	692,8
8	III	0,147	693,9
14	IV	0,079	960,6
4	II	0,215	1462
25	IV	0,000	1518
18	III	0,049	2591
11	II	0,035	3138
19	IV	0,100	3507
26	IV	0,037	3591
9	III	0,051	3772
5	IV	0,245	4699
6	IV	0,420	5249
7	III	0,119	5673
2	III	0,144	10394

0,051 1462,000

CLASSE FUNCIONAL - S100B e NT-proBNP

N	CLASSE FUNCIONAL	S100B	NT-proBNP
24	II	0,000	426
25	IV	0,000	1518
20	IV	0,007	35,49
21	II	0,010	262
23	III	0,016	37,48
16	IV	0,022	654,8
11	II	0,035	3138
26	IV	0,037	3591
13	III	0,038	395
18	III	0,049	2591
9	III	0,051	3772
14	IV	0,079	960,6
22	II	0,088	283,9
19	IV	0,100	3507
7	III	0,119	5673
2	III	0,144	10394
8	III	0,147	693,9
4	II	0,215	1462
5	IV	0,245	4699
17	III	0,323	692,8
6	IV	0,420	5249

Anexo 5 – Características do grupo controle

S100B - CONTROLES							
N	NOME	IDADE	SEXO	S100B	NT-proBNP	CMD	IDADE
7C	Gui	30	M	0.017	35,4	2	33,03
32C - DP	Ros (neuro)	46	F	0.023	116,7	4	51,21
21C - DP	RosEsp	56	F	0.025	23,01	5	58,27
4C	Rosk	43	M	0.005	12,36	6	44,11
12C	Tsvi (IC)	49	M	0.156	59,67	7	49,34
2 - R	N	58	M	0.0	29,39	8	59,21
1 - R	Ed	48	M	0.025	38,2	9	47,91
1C	Pe	59	M	0.012	54,6	11	56,04
35C - DP	ASB	56	M	0.029	43,13	13	52,3
15C - DP	IS	53	F	0.0	90,53	14	53,14
3 - R	Pa	45	M	0.0	21,8	16	46,68
6C	Am	34	M	0.003	34,9	17	33
C1 - DPSL	Ne	51	M	0.009	45,49	18	50,97
36C - DP	AM	67	M	0.068	170,9	19	65,67
5C	Vin	32	M	0.054	30,8	20	32,83
30C - DP	Lu (neuro)	47	F	0.075		21	48,94
37C - DP	JRM	52	M	0.075		22	49,78
29C - DP	Cat (neuro)	40	F	0.0	46,78	23	39,07
3C	Marc	27	M	0.036	35,12	24	29,85
11C	Tio	57	M	0.013	29,83	25	60,6
10C	Rie	43	M	0.0	110,6	26	46,6
19 CDP		44	F		22,32		
4C N		45	M		23,32		
		Cont	Pac				58,8
	Média	47,3	48				54,92
	Mediana	47,5	49,56				57,24
		43	44,11				46,96
		54,5	53,14				52,37

Anexo 6 – Planilha A. Emparelhamento NT-proBNP

MIOC	IDADE	SEXO	NT-proBNP		Controle	IDADE	SEXO	NT-proBNP		
2	33	M	10394	1462	7C	30	M	35,4	35,4	m
4	51	F	1462	426	32C - DP	46	F	116,7	29,39	1
5	58	F	4699	3591	21C - DP	56	F	23,01	54,6	3
6	44	M	5249		4C	43	M	12,36		
7	49	M	5673		12C		M	59,67		
8	59	M	693,9		2 - R		M	29,39		
9	48	M	3772		1 - R		M	38,2		
11	56	M	3138		1C	59	M	54,6		
13	52	M	395		35C - DP	56	M	43,13		
14	53	F	960,6		15C - DP	53	F	90,53		
16	47	M	654,8		3 - R		M	21,8		
17	33	M	692,8		6C	34	M	34,9		
18	51	M	2591		C1 - DPSL		M	45,49		
19	66	M	3507		36C - DP	67	M	170,9		
20	33	M	35,49		5C	32	M	30,8		
21	49	F	262		19 CDP	44	F	22,32		
22	50	M	283,9		4C N	45	M	23,32		
23	39	F	37,48		29C - DP	40	F	46,78		
24	30	M	426		3C	27	M	35,12		
25	61	M	1518		11C	57	M	29,83		
26	47	M	3591		10C	43	M	110,6		

Anexo 7 – Planilha A. Ecocardiograma

ECOCARDIO CORRIGIDA POR SUPERFÍCIE CORPORAL												
									VE		VE	
N			diam aorta		diam AE		diam VD		diam diast		diam sist	
	S100B	SC	(20-35mm)		(20-40mm)		(até 26mm)		(até 54mm)		(até 34mm)	
2	0,144	1,736	32,0	18,4	49,0	28,2	35,0	20,2	89,0	51,3	82,0	47,2
4	0,215	1,536	25,0	16,3	38,0	24,7	20,0	13,0	73,0	47,5	65,0	42,3
5	0,245	0,000	40,0		51,0		23,0		71,0		58,0	
6	0,420	1,944	30,0	15,4	43,0	22,1	30,0	15,4	72,0	37,0	61,0	31,4
7	0,119	1,723	25,0	14,5	60,0	34,8	27,0	15,7	78,0	45,3	68,0	39,5
8	0,147	1,810	47,0	26,0	51,0	28,2	19,0	10,5	75,0	41,4	66,0	36,5
9	0,051	1,793	34,0	19,0	53,0	29,6	23,0	12,8	75,0	41,8	70,0	39,0
11	0,035	2,179	39,0	17,9	59,0	27,1	25,0	11,5	93,0	42,7	63,0	28,9
13	0,038	1,860	35,0	18,8	29,0	15,6	25,0	13,4	58,0	31,2	48,0	25,8
14	0,079	1,737	29,0	16,7	49,0	28,2	26,0	15,0	73,0	42,0	66,0	38,0
16	0,022	1,786	36,0	20,2	44,0	24,6	14,0	7,8	67,0	37,5	59,0	33,0
17	0,323	1,851	31,0	16,7	58,0	31,3	21,0	11,3	86,0	46,5	73,0	39,4
18	0,049	2,332	39,0	16,7	57,0	24,4	30,0	12,9	84,0	36,0	72,0	30,9
19	0,100	1,849	30,0	16,2	44,0	23,8	15,7	8,5	70,0	37,9	59,0	31,9
20	0,007	1,681	32,0	19,0	50,0	29,7	35,0	20,8	75,0	44,6	68,0	40,4
21	0,010	1,599	34,0	21,3	42,0	26,3	18,0	11,3	70,0	43,8	63,0	39,4
22	0,088	2,404	35,0	14,6	45,0	18,7	20,0	8,3	82,0	34,1	68,0	28,3
23	0,016	1,707	26,0	15,2	45,0	26,4	24,0	14,1	75,0	43,9	67,0	39,2
24	0,000	2,261	32,0	14,2	46,0	20,3	31,0	13,7	68,0	30,1	55,0	24,3
25	0,000	2,149	41,0	19,1	45,0	20,9	26,0	12,1	65,0	30,2	53,0	24,7
26	0,037	1,947	30,0	15,4	63,0	32,4	25,0	12,8	78,0	40,1	67,0	34,4

Anexo 7 – Planilha B. Ecocardiograma

ECOCARDIO CORRIGIDA POR SUPERFÍCIE CORPORAL											
N	vol diast final (72±15mL)		vol sist final (20±8mL)		vol sist (43±13mL)		FE(%) (%)	massa ventricular (até 136g/m2)		espessura septo (6-10mm)	
2	239,5	137,9	199,7	115,0	39,8	22,9	16,6	279,8	161,1	9,0	5,2
4	193,1	125,7	148,5	96,7	44,5	29,0	23,1	194,6	126,7	7,0	4,6
5	158,9	#DIV/0!	100,4	#DIV/0!	58,5	#DIV/0!	36,8	190,2	#DIV/0!	8,0	#DIV/0!
6							32,0	319,0	164,1	10,0	5,1
7	188,1	109,2	138,2	80,2	49,9	29,0	26,5	184,5	107,1	7,0	4,1
8	160,5	88,7	120,4	66,5	40,2	22,2	25,0	309,9	171,2	12,0	6,6
9	154,1	85,9	132,0	73,6	22,2	12,4	14,4	153,6	85,7	8,0	4,5
11	223,1	102,4	93,3	42,8	129,8	59,6	40,9	310,8	142,7	10,0	4,6
13	89,8	48,3	58,0	31,2	31,8	17,1	35,4	118,9	63,9	8,0	4,3
14	162,6	93,6	129,5	74,5	33,1	19,1	20,3	177,9	102,4	8,0	4,6
16	123,1	68,9	92,2	51,6	30,9	17,3	25,1	107,5	60,2	4,0	2,2
17	220,7	119,2	153,0	82,6	67,6	36,5	30,6	298,5	161,2	10,0	5,4
18	168,7	72,3	119,5	51,2	49,2	21,1	29,2	216,1	92,7	9,0	3,9
19	143,1	77,4	97,1	52,5	46,0	24,9	32,2	134,6	72,8	6,0	3,2
20	171,6	102,1	137,7	81,9	34,0	20,2	19,8	200,4	119,2	8,0	4,8
21	157,9	98,8	124,4	77,8	33,5	21,0	21,2	190,2	119,0	8,0	5,0
22	154,4	64,2	101,5	42,2	53,0	22,0	34,3	199,8	83,1	9,0	3,7
23	177,4	103,9	137,6	80,6	39,8	23,3	32,4	207,1	121,3	8,0	4,7
24	103,8	45,9	64,0	28,3	39,9	17,6	38,4	146,6	64,8	9,0	4,0
25	102,3	47,6	64,1	29,8	38,2	17,8	37,3	190,8	88,8	12,0	5,6
26	172,8	88,7	122,8	63,1	50,0	25,7	29,0	198,4	101,9	8,0	4,1

Anexo 7 – Planilha C. Ecocardiograma / Cortes S100B

								VE	
diam aorta	S100B	diam AE	S100B	diam VD	S100B	diam diast	S100B		
14,2	0,000	15,6	0,038	7,8	0,022	30,1	0,000		
14,5	0,119	18,7	0,088	8,3	0,088	30,2	0,000		
14,6	0,088	20,3	0,000	8,5	0,100	31,2	0,038		
15,2	0,016	20,9	0,000	10,5	0,147	34,1	0,088		
15,4	0,037	22,1	0,420	11,3	0,010	36,0	0,049		
15,4	0,420	23,8	0,100	11,3	0,323	37,0	0,420		
16,2	0,100	24,4	0,049	11,5	0,035	37,5	0,022		
16,3	0,215	24,6	0,022	12,1	0,000	37,9	0,100		
16,7	0,079	24,7	0,215	12,8	0,051	40,1	0,037		
16,7	0,049	26,3	0,010	12,8	0,037	41,4	0,147		
16,7	0,323	26,4	0,016	12,9	0,049	41,8	0,051		
17,9	0,035	27,1	0,035	13,0	0,215	42,0	0,079		
18,4	0,144	28,2	0,147	13,4	0,038	42,7	0,035		
18,8	0,038	28,2	0,079	13,7	0,000	43,8	0,010		
19,0	0,051	28,2	0,144	14,1	0,016	43,9	0,016		
19,0	0,007	29,6	0,051	15,0	0,079	44,6	0,007		
19,1	0,000	29,7	0,007	15,4	0,420	45,3	0,119		
20,2	0,022	31,3	0,323	15,7	0,119	46,5	0,323		
21,3	0,010	32,4	0,037	20,2	0,144	47,5	0,215		
26,0	0,147	34,8	0,119	20,8	0,007	51,3	0,144		
	-0,14		0,10		0,08			0,29	

Anexo 7 – Planilha D. Ecocardiograma / Cortes S100B

VE										
diam sist	S100B		vol diast final	S100B		vol sist final	S100B		vol sist	S100B
24,3	0,000		45,9	0,000		28,3	0,000		12,4	0,051
24,7	0,000		47,6	0,000		29,8	0,000		17,1	0,038
25,8	0,038		48,3	0,038		31,2	0,038		17,3	0,022
28,3	0,088		64,2	0,088		42,2	0,088		17,6	0,000
28,9	0,035		68,9	0,022		42,8	0,035		17,8	0,000
30,9	0,049		72,3	0,049		51,2	0,049		19,1	0,079
31,4	0,420		77,4	0,100		51,6	0,022		20,2	0,007
31,9	0,100		85,9	0,051		52,5	0,100		21,0	0,010
33,0	0,022		88,7	0,147		63,1	0,037		21,1	0,049
34,4	0,037		88,7	0,037		66,5	0,147		22,0	0,088
36,5	0,147		93,6	0,079		73,6	0,051		22,2	0,147
38,0	0,079		98,8	0,010		74,5	0,079		22,9	0,144
39,0	0,051		102,1	0,007		77,8	0,010		23,3	0,016
39,2	0,016		102,4	0,035		80,2	0,119		24,9	0,100
39,4	0,010		103,9	0,016		80,6	0,016		25,7	0,037
39,4	0,323		109,2	0,119		81,9	0,007		29,0	0,119
39,5	0,119		119,2	0,323		82,6	0,323		29,0	0,215
40,4	0,007		125,7	0,215		96,7	0,215		36,5	0,323
42,3	0,215		137,9	0,144		115,0	0,144		59,6	0,035
47,2	0,144									
	0,25			0,58			0,51			0,31

Anexo 7 – Planilha E. Ecocardiograma / Cortes S100B

FE(%)	S100B	massa ventricular	S100B	espessura septo	S100B
14,4	0,051	60,2	0,022	2,2	0,022
16,6	0,144	63,9	0,038	3,2	0,100
19,8	0,007	64,8	0,000	3,7	0,088
20,3	0,079	72,8	0,100	3,9	0,049
21,2	0,010	83,1	0,088	4,0	0,000
23,1	0,215	85,7	0,051	4,1	0,119
25,0	0,147	88,8	0,000	4,1	0,037
25,1	0,022	92,7	0,049	4,3	0,038
26,5	0,119	101,9	0,037	4,5	0,051
29,0	0,037	102,4	0,079	4,6	0,215
29,2	0,049	107,1	0,119	4,6	0,035
30,6	0,323	119,0	0,010	4,6	0,079
32,0	0,420	119,2	0,007	4,7	0,016
32,2	0,100	121,3	0,016	4,8	0,007
32,4	0,016	126,7	0,215	5,0	0,010
34,3	0,088	142,7	0,035	5,1	0,420
35,4	0,038	161,1	0,144	5,2	0,144
36,8	0,245	161,2	0,323	5,4	0,323
37,3	0,000	164,1	0,420	5,6	0,000
38,4	0,000	171,2	0,147	6,6	0,147
40,9	0,035				
	0,03		0,63		0,33

Anexo 7 – Planilha F. Ecocardiograma

CORTE S100B =		MEDIANA CURVA = 0,065							
S100B	diam aorta	S100B	diam AE		S100B	diam VD		S100B	VE diam diast
0,000	14,2	0,000	20,3		0,000	12,1		0,000	30,1
0,000	19,1	0,000	20,9		0,000	13,7		0,000	30,2
0,007	19,0	0,007	29,7		0,007	20,8		0,007	44,6
0,010	21,3	0,010	26,3		0,010	11,3		0,010	43,8
0,016	15,2	0,016	26,4		0,016	14,1		0,016	43,9
0,022	20,2	0,022	24,6		0,022	7,8		0,022	37,5
0,035	17,9	0,035	27,1		0,035	11,5		0,035	42,7
0,037	15,4	0,037	32,4		0,037	12,8		0,037	40,1
0,038	18,8	0,038	15,6		0,038	13,4		0,038	31,2
0,049	16,7	0,049	24,4		0,049	12,9		0,049	36,0
0,051	19,0	0,051	29,6		0,051	12,8		0,051	41,8
0,079	16,7	0,079	28,2		0,079	15,0		0,079	42,0
0,088	14,6	0,088	18,7		0,088	8,3		0,088	34,1
0,100	16,2	0,100	23,8		0,100	8,5		0,100	37,9
0,119	14,5	0,119	34,8		0,119	15,7		0,119	45,3
0,144	18,4	0,144	28,2		0,144	20,2		0,144	51,3
0,147	26,0	0,147	28,2		0,147	10,5		0,147	41,4
0,215	16,3	0,215	24,7		0,215	13,0		0,215	47,5
0,323	16,7	0,323	31,3		0,323	11,3		0,323	46,5
0,420	15,4	0,420	22,1		0,420	15,4		0,420	37,0

Anexo 8

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA :

**Correlação entre os níveis sanguíneos da proteína S100B e do
NT-proBNP em portadores de cardiomiopatia dilatada**

PESQUISADOR: **Solange Bordignon**

CARGO/FUNÇÃO: **Médica Responsável pelo Pré e Pós-Operatório de
Transplantes Cardíacos do IC-FUC, Porto Alegre, RS**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 14154 - RS

- UNIDADE DO HCFMUSP:

- Laboratório de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração (INCOR)

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano
como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 01 de Janeiro de 2006 a 01 de Janeiro de 2008

(2 anos)

Anexo 9

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

ANEXO – CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo (**Correlação entre os níveis sanguíneos da proteína S100B e do NT-proBNP em portadores de cardiomiopatia dilatada**) será desenvolvido conforme as normas básicas de ética em pesquisa, respeitando-se os princípios de privacidade, confidencialidade, beneficência e não maleficência. Só serão utilizadas amostras de pacientes que concordarem com a pesquisa e assinarem o consentimento informado a seguir:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

O objetivo deste estudo é dosar no seu sangue os valores de uma proteína denominada S100B (comparando-a com NP-proBNP que é um marcador já consagrado para disfunção do coração), que poderá vir a ser de útil na identificação precoce do comprometimento do sistema cardiológico em pacientes portadores de insuficiência cardíaca e em lista de transplante cardíaco. Não há estudos na comunidade científica a respeito deste tema, e, para que, futuramente, possa haver uma melhor abordagem no que diz

respeito aos cuidados e tratamento das pessoas que possuem este problema cardiológico, estamos desenvolvendo o presente estudo. O seu consentimento ou não de participar deste estudo em nada alterará os cuidados médicos e de enfermagem que você terá durante sua internação ou seu atendimento ambulatorial.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Sua participação será a de permitir que, quando houver retirada de sangue para realização de exames laboratoriais de ROTINA do ambulatório de Pré-Transplante Cardíaco do IC-FUC, os pesquisadores possam separar uma pequena amostra de seu sangue (3,0 ml) para realizar a dosagem da proteína S100B e NT-proBNP no laboratório de pesquisa. Haverá, portanto, a necessidade de retirada de um pequeno volume de sangue para o estudo, o qual, não acarretará em nenhum dano clínico para você. Os pesquisadores garantem também que, para fins da pesquisa, seu nome não será identificado.

3. desconfortos e riscos esperados

Não há qualquer desconforto ou risco esperado para o procedimento, exceto o desconforto da perfuração da pele pela agulha para coleta do sangue. Porém, como estes 3 ml de sangue será coletado juntamente com sua coleta de

sangue de rotina, em nada aumentará o seu desconforto, dor ou risco de outras complicações maiores .

4. benefícios que poderão ser obtidos

O uso da proteína S100B, como marcador bioquímico periférico capaz de detectar alterações do miocárdio, poderá prever precocemente alterações cardíacas em pacientes portadores de disfunção do coração (cardiomiopatia e insuficiência cardíaca grau avançado), podendo detectar quais pacientes são mais graves, com risco maior de complicações cardíacas que possam ameaçar a vida e que necessitarão maior vigilância no acompanhamento clínico. Além disso, a avaliação cardiológica muitas vezes depende de exames de imagem de difícil realização. Assim, a dosagem de S100B poderá indicar quais os casos que merecerão maior atenção cardiológica para então proceder para exames mais sofisticados.

Anexo 10**IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:****O Senhor (a) poderá ter:**

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
 2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
 3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
 4. disponibilidade de assistência no HC/FM/USP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
 5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.
-

Anexo 11

V. INFORMAÇÕES DA EQUIPE RESPONSÁVEL PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA

(INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS)

Unidade: Laboratório de Insuficiência Cardíaca – Telefone 011. 3069-5307

Pesquisador Executante:

Dra Solange Bordignon

sbordi@terra.com.br

Telefone: 051 32303652 - 3600 (ramal 3772)

051 3219 66 64 – 66 68 – 67 10

Celular: 051 9986 00 10

Fax: 051 3012 0660

Anexo 13**VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200

Assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal
Entrevistador

Assinatura e Carimbo
Médico

(Nome Legível)

Dra Solange Bordignon

Anexo 14

**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196,
de 10 outubro 1996)**

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

FORMULÁRIOS

Formulário 1.

AVALIAÇÃO DE IC E PRÉ-TRANSPLANTE CARDÍACO

Coleta de Exames e Agendamento de Consultas

COLETA DE EXAMES:

DATA:

HORÁRIO:

LOCAL:

PRÓXIMA CONSULTA:

DATA:

HORÁRIO:

LOCAL:

**TELEFONES PARA INFORMAÇÕES E AGENDAMENTO DE CONSULTAS
DESTE AMBULATÓRIO DE TRANSPLANTES:**

(0xx) (11) 30695307

(0xx) (51) 223 4050

(0xx) (51) 217 3355 RAMAIS 137 OU 298

(0xx) (51) 2219 6664 – 6668 – 6710

(0xx) (51)9986 00 10

Formulário 2.**AVALIAÇÃO DE IC E PRÉ-TRANSPLANTE CARDÍACO****Dados Pessoais, História Clínica, Exames Preliminares****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:**

Nome: _____ Sexo: _____
 Idade: _____ Data de Nascimento: _____ Categoria: _____
 CPF: _____
 Registro: _____ Profissão: _____ Exerce? _____
 Familiares: _____
 Endereço: _____

Telefones: _____

Médico Assistente: _____

Telefones: _____

Peso: _____ Altura: _____ Peso ideal do doador: _____

Grupo Sanguíneo: _____ Perímetro torácico: _____

Diagnóstico: _____

Classe funcional: _____

Indicação: _____

Doenças associadas	SIM	NÃO
HAS		
DIABETE MELLITUS		
DISLIPIDEMIA		
ÚLCERA		
GASTRITE		
DBPOC		
ASMA		
ALERGIAS – QUAL?		
OUTRAS		

Hábitos:

Tabagismo () sim () não
 etilismo () sim () não

Cirurgias prévias: ()sim () não
 Qual?

Última consulta ginecologista: _____

Última consulta dentista: _____

Formulário 3.**AVALIAÇÃO DE IC E PRÉ-TRANSPLANTE CARDÍACO****Resultado de Exames (Grupo de Pacientes)****MEDICAÇÃO:****ECOCARDIOGRAMA:****CATETERISMO CARDÍACO COM RVP:**

EXAMES LABORATORIAIS	1ª AVALIAÇÃO		
DATA			
Tipo sanguíneo		EPF	
PO2		E Q U	
PCO2		E C G	
Ht – Hb		Rx do CVB	
VSG		Hepatite C – HCV	
Leucócitos		Hepatite B – HbsAg	
E		Toxoplasmose IGG	
B		IGM	
S		Citomegalovirus IGG	
L		IGM	
M		VDRL	
K, Na		HIV	
URÉIA		Chagas	
GLICOSE		Epstein-Barr	

COLESTEROL TOTAL		Herpes Simples	
LDL		Cross Match	
HDL			
CREATININA			
TRIGLICERÍDEOS			
TP			
KTTP			
PLAQUETAS			
FIBRINOGENIO			
ALBUMINA			
TGO			
TGP			
BILIR. DIRETA			
BILIR. TOTAL			
ÁCIDO ÚRICO			
PSA (HOMENS)			
S100B			
Pro – BNT- NT			

Formulário 4**AVALIAÇÃO PRÉ-TRANSPLANTE CARDÍACO****Resultado de Exames (Grupo Controle)**

EXAMES LABORATORIAIS	1ª AVALIAÇÃO
DATA	
S100B	
Pro – BNT- NT	

**ECOCARDIOGRAMA UNI E BIDIMENSIONAL COM DOPPLER
COLORIDO**

NA 1ª AVALIAÇÃO:

DATA:

RESULTADOS:

Equipes de Pesquisa:**DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA/ICBS/UFRGS**

Diogo O. Souza, MD, PhD

Luis Valmor Cruz Portela, MSc

**INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL / FUNDAÇÃO
UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA**

Solange Bordignon, MD, MSc

**INSTITUTO DO CORAÇÃO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA FMUSP
– INCOR - SÃO PAULO**

Fernando Bacal, MD, PhD

Edimar Bocchi, MD, PhD