

Humberto Graner Moreira

**Atividade nervosa simpática em pacientes com
síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis: estudo
comparativo com marcadores inflamatórios**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Nicolau

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Moreira, Humberto Graner

Atividade nervosa simpática em pacientes com síndromes isquêmicas
miocárdicas instáveis : estudo comparativo com marcadores inflamatórios /
Humberto Graner Moreira. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: José Carlos Nicolau.

Descritores: 1.Síndrome coronariana aguda 2.Infarto do miocárdio 3.Sistema
nervoso simpático 4.Inflamação 5.Marcadores biológicos 6.Proteína C-reativa
7.Interleucina-6

USP/FM/DBD-054/16

Dedicatória

Aos meus avós, Geraldo (*in memorian*), Hilda, Edmundo (*in memorian*) e Helena, que com seus princípios de amor, respeito, solidariedade e trabalho, construíram as bases sólidas de minha família.

Aos meus amados pais, Francisco e Lúcia, pelos exemplos de cônjuges, pais, e avós que são; pela dedicação e abnegação com que ofereceram a mim e aos meus irmãos a melhor educação; pelo incentivo às nossas conquistas, e pelo apoio em todas as horas.

À minha amada esposa Priscilla, companheira fiel de todas as horas, paciente e dedicada, com a qual eu tenho compartilhado os melhores momentos de minha vida.

À minha filha Liz, que deu outro propósito à minha vida, e que tem me ensinado todos os dias coisas que eu jamais aprenderia com catedráticos.

Aos meus irmãos, Henrique e Vanessa, companheiros e confidentes de jornada.

Agradecimientos

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Nicolau, que um dia me recebeu sem compromisso em sua sala, ouviu-me os anseios, e deu-me a oportunidade de aprender e crescer como cardiologista e pesquisador. Pela confiança neste e em outros projetos. Pelo tempo a mim dedicado, pela amizade, e pelas orientações para a tese e para a vida, minha eterna admiração e gratidão.

Ao Prof. Dr. Roberto Rocha Giraldez, pela amizade, pelo carinho, e pela oportunidade de aprender ainda mais com grandes mestres da cardiologia internacional.

Ao Prof. Dr. Paulo Cesar Brandão Veiga Jardim, por todo o apoio e suporte que me permitiram os primeiros passos na cardiologia e na pesquisa científica.

Aos meus supervisores da Unidade Clínica de Coronariopatias Agudas do InCor, Dr. Luciano Moreira Baracioli, Dr. Marcelo Franken, Dr. Felipe Lima, Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano, e Dr. Fernando Ganem, por todo o conhecimento transferido e pela amizade sincera.

À Profa. Dra. Maria Urbana Rondon, pelo apoio, pela parceria, e pelas orientações metodológicas durante todo o desenvolvimento deste estudo, assim como Dr. Daniel Martinez e Ms. Larissa Ferreira dos Santos, pela prontidão e ajuda inestimáveis e fundamentais para a realização dos exames de microneurografia.

Aos amigos Antônio Carlos Nunes Bacelar Filho, Bruno Paolino e Patrícia Guimarães, pela amizade e companheirismo.

Aos amigos Caio César Fernandes, Karin Rosa, Fernanda Seligmann Feitosa, Remo Holanda, Renata Barreiros, Carla Vaquero Imbeloni, e Natali Schiavo Gianetti, pelo carinho e companheirismo durante a convivência diária na Unidade de Coronariopatias Agudas do InCor.

Às secretarias da Unidade de Coronariopatia Aguda, Cláudia, Francis, e Helenice, pela sincera amizade, apoio, e a disposição em ajudar sempre.

Aos funcionários da pós-graduação, em particular Neusa, Tatiane e Juliana, que sempre me ajudaram com presteza, carinho e dedicação.

Aos meus Mestres e Professores de toda a vida: a minha eterna gratidão e reverência.

Aos pacientes que consentiram participar dessa pesquisa clínica, pela abnegação e pela contribuição inestimável ao progresso da ciência, o meu reconhecimento e reverência.

Aos meus cunhados, Andréia, Rafael, Larissa e Paulo Cezar, pelo carinho de sempre e o apoio irrestrito.

Aos meus sogros, Lincoln e Nancy, que me acolheram no seu convívio como filho, pelo incentivo e pela vibração sincera com minhas conquistas.

A Deus, pela bênção da vida, pelas oportunidades de aprendizado e evolução, e por todos os momentos bons ou ruins que contribuem para que eu seja uma pessoa melhor.

Normatização Adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Marcadores Inflamatórios nas SIMI	5
1.1.1. Proteína C-Reativa ultrasensível	6
1.1.2. Interleucina-6 (IL-6).....	9
1.1.3. Fosfolipase A2 Associada à Lipoproteína (Lp-PLA ₂)	10
1.2.1. Sistema Nervoso Autônomo e SIMI	13
1.2.2. Sistema Nervoso Autônomo e Inflamação nas SIMI.....	15
2. OBJETIVOS.....	18
2.1. Objetivo Principal	19
2.2. Objetivos Secundários	19
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	20
3.1. Amostra	21
3.2. Critérios de Inclusão.	22
3.2.1. Critérios para Caracterização de SIMI	22
3.2.2. Outras Definições.....	23
3.3. Critérios de Exclusão	24
3.4. Procedimentos	26
3.4.1. Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular.	26
3.4.2. Avaliação da pressão arterial	28

3.4.3. Avaliação da frequência cardíaca	29
3.4.4. Exames laboratoriais.....	30
3.4.4.1. Marcadores inflamatórios.....	31
3.4.5. Ecodopplercardiograma transtorácico	32
3.5. Análise Estatística.....	33
4. RESULTADOS	35
4.1. Características da população estudada.....	36
4.2. Avaliação da Atividade Simpática Nervosa Muscular	40
4.3. Marcadores inflamatórios.....	42
4.4. Objetivo Primário: Correlação entre atividade simpática e marcadores inflamatórios.....	45
4.5. Análises exploratórias	53
4.5.1 Correlação entre atividade simpática e marcadores inflamatórios durante a fase hospitalar de acordo com o diagnóstico de SIMI	53
4.5.2 Correlação entre atividade simpática e marcadores inflamatórios de acordo com o sexo dos pacientes.....	56
4.5.3 Correlação da fração de ejeção com a atividade nervosa simpática muscular e com marcadores inflamatórios	58
5. DISCUSSÃO.....	63
5.1. Objetivo Primário: Correlação entre atividade simpática e marcadores inflamatórios.....	64
5.2. Análises exploratórias	69
5.3. Limitações do estudo	74
6. CONCLUSÕES.....	76
REFERÊNCIAS	78

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
ANSM ₁₀₀	Atividade nervosa simpática muscular corrigida para frequência cardíaca
ATRAMI	The autonomic tone and reflexes after myocardial infarction Trial
AVC	Acidente vascular cerebral
CKMB	Creatinofosfoquinase fração MB
CAPTURE	Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy In Unstable Refractory Angina Trial
DAC	Doença arterial coronária
ECG	Eletrocardiograma
FRISC	Fragmin during instability in coronary artery disease Trial
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular 1
IL-6	Interleucina-6
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
Lp-PLA ₂	Fosfolipase A ₂ associada à lipoproteína
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos 1
<u>MMP</u>	Metaloproteinases da matriz
MPIP	Multicenter Post-Infarction Project
PCR	Proteína C-reativa
PCR-us	Proteína C-reativa ultrasensível
SIMI	Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SOLID	Stabilization of plaques using Darapladib Trial

STABILITY	Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy Trial
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
PROVE-IT	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Trial
TNF	Fator de necrose tumoral
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcento
<	menor
>	maior
bpm	batimento por minuto
Hz	hertz
Kg	quilograma
m ²	metro quadrado
mg/dL	miligrama por decilitro
mg/L	miligrama por litro
MHz	megahertz
mm	milímetro
mm/s	milímetro por segundo
mmHg	milímetro de mercúrio
ng/mL	nanograma por mililitro
nmol/min/dL	nanomoles por minuto por decilitro
p25	percentil 25
p75	percentil 75
r	coeficiente de correlação de Pearson

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Vias inflamatórias que predisõem placas ateroscleróticas à ruptura e trombose.....	4
Figura 2. Efeito prognóstico do LDL e PCR medidos pós-infarto agudo do miocárdio.	8
Figura 3. Técnica de microneurografia	27
Figura 4. Aparelho não invasivo para aferição da pressão arterial	29
Figura 5. Avaliação da ANSM nos diferentes períodos de seguimento.....	41
Figura 6. Avaliação da ANSM corrigida para a frequência cardíaca nos diferentes períodos de seguimento.	41
Figura 7. Avaliação dos níveis de PCR-us nos diferentes períodos de seguimento	43
Figura 8. Avaliação dos níveis de IL-6 nos diferentes períodos de seguimento	44
Figura 9. Avaliação dos níveis de Lp-PLA ₂ nos diferentes períodos de seguimento	44
Figura 10. Análises de Regressão Linear entre PCR e ANSM ₁₀₀ nas diferentes fases do estudo.	49
Figura 11. Análises de Regressão Linear entre IL-6 e ANSM ₁₀₀ nas diferentes fases do estudo.	50
Figura 12. Análises de Regressão Linear entre Lp-PLA ₂ e ANSM ₁₀₀ nas diferentes fases do estudo	51

Figura 13. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) aferida pela técnica de Simpson na fase hospitalar e no seguimento de 6 meses..	59
Figura 14. Análises de Regressão Linear entre FEVE e ANSM ₁₀₀ na fase hospitalar e aos 6 meses de seguimento	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características basais dos pacientes à admissão	38
Tabela 2. Exames complementares e intervenções coronárias durante a fase hospitalar e aos 6 meses de seguimento	39
Tabela 3. Medicamentos utilizados por ocasião das avaliações da ANSM.	40
Tabela 4. Análise Univariada de Regressão Linear tendo como variável dependente a atividade nervosa simpática muscular (ANSM).....	47
Tabela 5. Análise Univariada de Regressão Linear tendo como variável dependente a atividade nervosa simpática muscular ajustada para a frequência cardíaca (ANSM ₁₀₀).	48
Tabela 6. Análise multivariada para ANSM, ajustada para variáveis na internação.....	52
Tabela 7. Análise multivariada para ANSM, ajustada para variáveis aos 6 meses de seguimento	52
Tabela 8. Análise multivariada para ANSM ₁₀₀ , ajustada para variáveis na internação.....	52
Tabela 9. Análise multivariada para ANSM ₁₀₀ , ajustada para variáveis aos 6 meses de seguimento	53
Tabela 10. Comparação dos marcadores inflamatórios e atividade simpática entre os tipos de SIMI na fase hospitalar	54
Tabela 11. Correlação entre ANSM ₁₀₀ e marcadores inflamatórios entre os tipos de SIMI na fase hospitalar	55
Tabela 12. Comparação dos marcadores inflamatórios e atividade simpática entre os sexos.....	57

Tabela 13. Correlação entre ANSM ₁₀₀ e marcadores inflamatórios por sexo.	58
Tabela 14. Correlação entre a atividade simpática e a FEVE aferida na fase hospitalar e aos 6 meses.....	60
Tabela 15. Correlação entre a atividade inflamatória e a FEVE aferida na fase hospitalar e aos 6 meses.....	61

APÊNDICES

Apêndice 1. Características de base e comparação entre os pacientes que concluíram o protocolo de estudo e aqueles excluídos.....	91
Apêndice 2. Características de base e comparação entre os pacientes que concluíram o protocolo de estudo e aqueles excluídos – avaliações complementares na fase hospitalar.....	92
Apêndice 3. Comparação entre marcadores inflamatórios e de necrose miocárdica na fase hospitalar de acordo com a história patológica pregressa.....	93
Apêndice 4. Comparação entre a avaliação da atividade simpática de acordo com a história patológica pregressa.....	94

RESUMO

Moreira HG. *Atividade nervosa simpática em pacientes com síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis: estudo comparativo com marcadores inflamatórios* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: Em pacientes com síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis (SIMI), tanto a hiperatividade simpática quanto a resposta inflamatória exacerbada se associam a pior prognóstico. No entanto, ainda é desconhecido se existe alguma correlação entre esses dois marcadores de evolução desfavorável. **OBJETIVOS:** Correlacionar a atividade nervosa simpática muscular com marcadores inflamatórios nas fases precoce e tardia de pacientes portadores de SIMI. **MÉTODOS:** Pacientes hospitalizados com diagnóstico de SIMI e evolução favorável foram incluídos de forma prospectiva desde que apresentassem idade entre 18 e 65 anos e aterosclerose coronária comprovada por cinecoronariografia. Logo após a inclusão no estudo foram coletadas informações basais, e no quarto dia (± 1 dia) de internação os pacientes foram submetidos à avaliação da ANSM e coleta concomitante de amostra sanguínea para dosagem de proteína C-Reativa ultrasensível (PCR-us), interleucina-6 (IL6), e fosfolipase A2 associada à lipoproteína (Lp-PLA2). ANSM foi obtida pela técnica de microneurografia do nervo fibular. As medidas e respectivas análises de correlação foram repetidas em 1, 3 e 6 meses após a hospitalização. Correlações entre ANSM e marcadores inflamatórios foram analisadas por meio do teste de Pearson (variáveis de distribuição não-paramétrica foram transformadas logaritmicamente). Modelos de regressão linear múltipla foram criados para avaliar os efeitos independentes. **RESULTADOS:** Foram estudados 34 pacientes com idade média de $51,7 \pm 7,0$ anos, sendo 79,4% do sexo masculino. A prevalência de hipertensão arterial foi de 64,7%, diabetes mellitus 8,8%, e doença arterial coronária prévia de 20,6%. A apresentação foi IAM com supradesnível de ST em 18 pacientes (52,9%), IAM sem supra de ST em 14 (41,2%) e angina instável em 02 pacientes (5,9%). Tanto ANSM quanto biomarcadores inflamatórios estavam elevados durante a fase aguda das SIMI e diminuíram ao longo do tempo. Na fase hospitalar, a mediana da PCR-us foi 17,75 (8,57; 40,15) mg/L, e IL-6 6,65 (4,45; 8,20) pg/ml, a Lp-PLA2 média foi $185,8 \pm 52,2$ nmol/min/ml, e ANSM média $64,2 \pm 19,3$ impulsos/100bpm. Após 6 meses, houve diminuição significativa de todas essas variáveis quando comparadas com a fase hospitalar. Entretanto, não houve correlação significativa entre a atividade simpática e qualquer dos marcadores inflamatórios analisados, em nenhuma das fases analisadas ($p > 0,05$). Por outro lado, ANSM se correlacionou independentemente com níveis de CKMB na fase aguda ($p = 0,027$), e com fração de ejeção do VE na fase crônica ($p = 0,026$). **CONCLUSÃO:** Apesar do aumento inicial dos níveis de marcadores inflamatórios e da atividade simpática em pacientes com SIMI, não houve correlação significativa entre esses parâmetros em nenhuma

das fases analisadas, sugerindo que as alterações dessas variáveis estariam relacionadas a diferentes vias fisiopatológicas.

Descritores: síndromes coronariana aguda; infarto do miocárdio; sistema nervoso simpático; inflamação; marcadores biológicos; proteína C-reativa; interleucina-6.

SUMMARY

Moreira HG. *Sympathetic nervous activity in patients with acute coronary syndromes: a comparative study with inflammatory biomarkers* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

INTRODUCTION: Previous publications have shown that both sympathetic hyperactivity and enhanced inflammatory response are associated with worse outcomes during acute coronary syndromes (ACS). However, little is known about the correlation between these two pathologic pathways. **OBJECTIVE:** To correlate muscle sympathetic nerve activity with inflammatory biomarkers in both acute and chronic phase of ACS. **METHODS:** Patients hospitalized with uncomplicated ACS were enrolled if they were 18-65 years old and have significant atherosclerosis. Baseline characteristics information were collected and at fourth day (± 1 day) of hospitalization they were submitted to muscle sympathetic nerve activity (MSNA) analysis and blood sample were collected for ultrasensitive C-reactive protein (usCRP), interleukin-6 (IL-6) and Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity (Lp-PLA₂) measurements. MSNA was recorded directly from the peroneal nerve using the microneurography technique. Measurements were repeated at 1, 3 and 6 months after hospitalization. Correlations between MSNA and inflammatory markers and baseline characteristics were made using Pearson's test (non-normally distributed variables were logarithmically transformed) and multivariate regression models were performed to assess the independent effects. **RESULTS:** Thirty-four patients were included, 79.4% male, mean age 51.7 (SD 7.0 years). The prevalence of hypertension was 64.7%, diabetes mellitus 8.8%, and previous coronary heart disease 20.6%. The ACS presentation was STEMI in 18 patients (52.9%), NSTEMI in 14 (41.2%) and UA in 02 patients (5.9%). Both MSNA and inflammatory markers were elevated during acute phase of ACS and decreased over time. In the hospitalization phase the median usCRP was 17.75 (8.57; 40.15) mg/L, median IL-6 6.65 (4.45; 8.20), mean Lp-PLA₂ 185.8 \pm 52.2 nmol/min/mL, and mean MSNA 64.2 \pm 19.3 bursts/100heart beats. All of these variables decreased significantly over 6 months when compared to in-hospital phase. However, there were no significant correlations between the sympathetic activity and inflammatory markers in any of the analyzed phases ($p>0.05$). After adjusted analyzes, MSNA was independently associated with CKMB levels at acute phase ($p=0.027$) and with left ventricular ejection fraction at 6 months ($p=0.026$). **CONCLUSION:** Despite the increased levels of inflammatory markers and sympathetic activity among patients with ACS, there was no correlation between these assessments, suggesting that although they may be present concomitantly during an ACS they might follow different pathological pathways.

Descriptors: acute coronary syndromes; myocardial infarction; sympathetic nervous system; inflammation; biological markers; C-reactive protein; interleukin-6.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A doença arterial coronária (DAC) é a maior causa de morbidade e mortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Nos Estados Unidos, esta doença é responsável por aproximadamente uma em cada seis mortes (1). No Brasil, a DAC foi responsável por 8,7% das mortes em 2010. Além da mortalidade decorrente, a morbidade e os custos consequentes também são muito elevados. No mesmo ano de 2010, apesar de constituírem apenas 2,5% do total de internações no SUS, as doenças isquêmicas do coração representaram 10% do total de gastos hospitalares no sistema público. Estima-se que, em 2011, o impacto financeiro das síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis (SIMI) – angina instável e infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnível do segmento ST – no país tenha sido de R\$3,88 bilhões, considerando-se custos hospitalares diretos e custos indiretos associados à perda de produtividade (2).

A aterosclerose é a principal causa das SIMI. A formação da placa aterosclerótica nas coronárias, com subsequente lesão e ruptura da mesma, agregação plaquetária e formação de trombos intravasculares, são os eventos fisiopatológicos mais comuns no desencadeamento do quadro clínico de coronariopatia aguda (3).

O conhecimento mais detalhado acerca desses mecanismos e suas implicações evoluiu substancialmente desde a primeira observação de que o infarto do miocárdio era causado por trombose miocárdica “secundária às

alterações escleróticas das coronárias”, conforme Ludvig Hektoen, em 1892 (4).

Atualmente, o processo da aterogênese, que corresponde ao desenvolvimento de placas ateromatosas nas camadas internas das artérias, é reconhecido como sendo resultado de interações complexas envolvendo elementos do sangue, da parede dos vasos, e do fluxo sanguíneo.

Uma visão unificada da fisiopatologia da aterogênese propõe ser a inflamação o elemento comum que traduz os efeitos dos muitos fatores de risco para a doença clinicamente manifesta. Processos inflamatórios complexos estão implicados não só na formação das placas ateroscleróticas como no processo de instabilização e ruptura das mesmas (3,5).

O conceito de que a resposta inflamatória pudesse estar envolvida no processo aterosclerótico remonta às descrições pioneiras de Rudolph Virchow, que postulou ser a aterosclerose o resultado de uma reação local da parede vascular à infiltração de elementos sanguíneos (6).

Estudos contemporâneos permitiram entender melhor as bases moleculares e celulares da aterosclerose e da aterotrombose associada às SIMI. Diversas citocinas pró-inflamatórias foram reconhecidas como reguladores centrais desses processos. Além disso, foram identificados importantes papéis desempenhados por outras células sinalizadoras do sistema imunológico, como os linfócitos T e os macrófagos, há muito detectados como componentes da placa (3,7,8) (**Figura 1**).

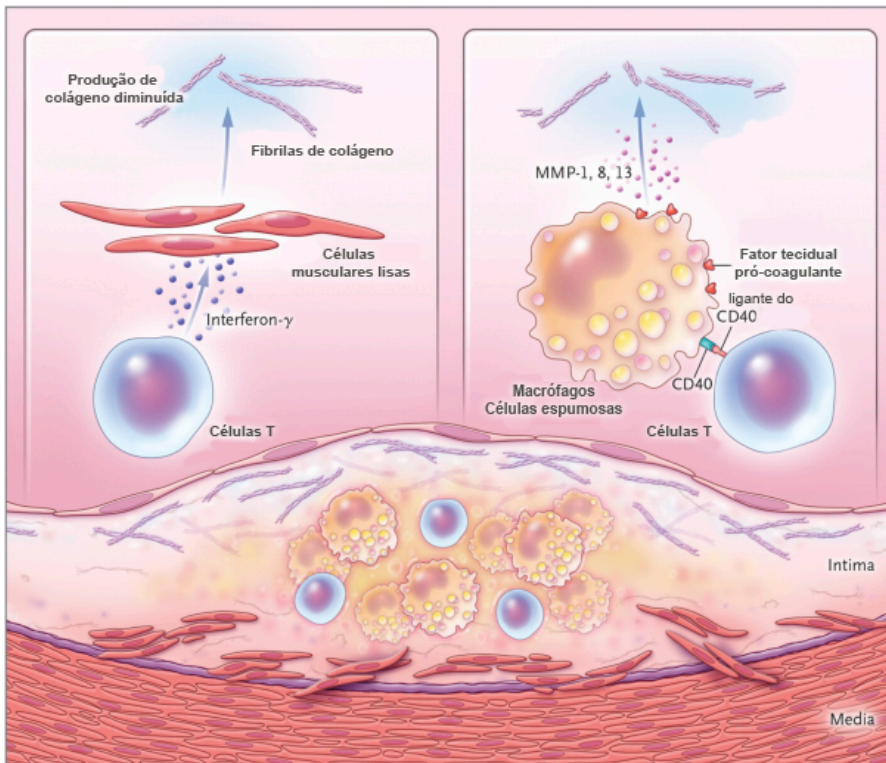


Figura 1. Vias inflamatórias que predisõem placas ateroscleróticas à ruptura e trombose. Uma seção transversal de uma placa ateromatosa mostrando, na parte inferior da figura, o núcleo lipídico central que contém macrófagos como células espumosas (amarelas) e células T (azuis). Células T ativadas (do tipo-1 *helper*) secretam a citocina interferon- γ que inibe a produção de colágeno intersticial. Este é necessário para reparar e manter a capa fibrosa que protege o ateroma (canto superior esquerdo). As células T podem também ativar os macrófagos na região da íntima expressando o ligante CD40 (CD154), que se acopla ao seu receptor cognato (CD40) no fagócito. Esta sinalização inflamatória provoca a superprodução de colagenases intersticiais (metaloproteinases da matriz [MMPs] 1, 8, e 13) que catalisam a primeira etapa de desagregação do colágeno (canto superior direito). A ligação do CD40 também faz com que os macrófagos produzam fator tecidual pró-coagulante. Assim, a sinalização inflamatória diminui a síntese e aumenta a degradação do colágeno da placa ateromatosa, tornando a capa fibrosa suscetível a ruptura. A ativação inflamatória também aumenta a produção de fator tecidual pró-coagulante, que potencializa a formação de trombo na placa rota. Estes são os mecanismos por meio dos quais a inflamação precipita as complicações trombóticas na placa aterosclerótica, incluindo síndromes coronárias agudas. (Adaptado de Libby P. N Engl J Med 2013;368:2004-2013)(3)

A visão mais acurada do papel da inflamação na fisiopatologia das SIMI permitiu identificar alvos importantes para estratificação de risco e prognóstico. Citocinas e outras moléculas pró-inflamatórias circulantes foram relacionadas com eventos adversos graves em pacientes com SIMI (9). Algumas dessas moléculas envolvidas na patogênese da aterosclerose são capazes de prever desestabilização e ruptura da placa, com consequentes complicações clínicas.

1.1. Marcadores Inflamatórios nas SIMI

Aos avanços biomoleculares da compreensão da aterosclerose como uma doença inflamatória seguiu-se um novo período de translação dos achados laboratoriais para a prática clínica. Diversos estudos relacionaram os níveis de biomarcadores inflamatórios com o risco cardiovascular futuro, não apenas em indivíduos aparentemente saudáveis como também em pacientes com DAC (9).

Entre as diversas moléculas sinalizadoras de inflamação potencialmente identificáveis e quantificáveis laboratorialmente para uso diagnóstico e prognóstico, destacam-se a proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us), a interleucina-6 (IL-6), e a fosfolipase A₂ associada à lipoproteína (Lp-PLA₂), dado o conjunto de evidências robustas nas suas associações com a DAC e suas complicações (9).

1.1.1. Proteína C-Reativa ultrasensível

A PCR-us emergiu na última década como o marcador inflamatório mais difundido na prática clínica. Contaram para isso as suas vantagens em termos de facilidade de dosagem, reprodutibilidade e quantidade de evidência científica acumulada com o seu uso (1,5).

A PCR é uma molécula produzida pelo fígado em resposta à ativação de interleucina-1, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Evidências recentes também sugerem que a PCR pode ser produzida localmente por células musculares lisas dos vasos e macrófagos de lesões ateroscleróticas (9,10). Em indivíduos normais, sem infecções ou doenças inflamatórias crônicas, os níveis de PCR permanecem praticamente inalterados por longos períodos. Ela é uma molécula quimicamente estável, com meia vida relativamente longa (19 horas), e não possui variações circadianas (9).

Evidências acumuladas em análises de grandes estudos prospectivos indicam que a PCR-us prediz infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), e óbito cardiovascular em indivíduos saudáveis, mesmo após ajustes para fatores de risco tradicionais (11).

Ensaio clínico randomizado de prevenção primária e secundária utilizando estatinas monitorizaram valores de PCR-us e concluíram que quanto menor estes valores, menor também o risco cardiovascular, independente do controle de LDL obtido (2,12,13) (**Figura 2**).

A importância clínica da PCR-us em pacientes com SIMI também tem sido extensamente estudada, estando independentemente associada com o risco de eventos cardiovasculares a curto e longo prazos. Em pacientes com angina instável, aqueles com PCR-us $>3,0$ mg/L apresentam maiores taxas de isquemia recorrente, infarto do miocárdio ou morte, em comparação com pacientes que apresentam níveis menos elevados (7,14).

Em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM), o pico plasmático de PCR-us tem sido associado com o tamanho do mesmo, e com eventos isquêmicos subsequentes. Nesses pacientes, os níveis de PCR-us se elevam já nas primeiras 6 horas do início dos sintomas, atingem pico plasmático em 2 a 4 dias (4,15), e usualmente estão normais já aos três meses de seguimento (5,16). Esta elevação precoce já nas primeiras horas do evento agudo sugere que a PCR-us esteja envolvida num estado pró-inflamatório relacionado à doença aterosclerótica, talvez mais do que em relação à necrose miocárdica subsequente (17,18).

No estudo TIMI-11A, pacientes com SIMI sem supradesnível do segmento ST que se apresentaram com PCR-us $>15,5$ mg/L tiveram até 10 vezes mais risco de morte em 14 dias, quando comparados àqueles com menores valores (19).

No estudo CAPTURE (20) e no estudo GUSTO IV (21), valores de PCR-us >10 mg/L foram independentemente correlacionados com maior mortalidade. Também no estudo FRISC, pacientes com valores basais de PCR-us >10 mg/L tiveram maiores taxas de morte em 3 anos, quando comparados àqueles com níveis $<2,0$ mg/L (22).

Em pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST, níveis $>3,0$ mg/L foram associados com risco elevado de isquemia e reinfarto (14), ao passo que níveis ainda mais elevados (>25 mg/L) foram associados também à aumento na mortalidade cardiovascular (21).

O estudo PROVE-IT TIMI 22 demonstrou que pacientes pós-IAM tratados com estatinas que atingiram níveis de PCR-us $<2,0$ mg/L, independentemente dos níveis de colesterol, apresentaram menores taxas de infarto do miocárdio recorrente e óbito cardiovascular (**Figura 1**) (12).

O conjunto de evidências faz da PCR-us o biomarcador inflamatório mais utilizado atualmente como preditor prognóstico nas SIMI.

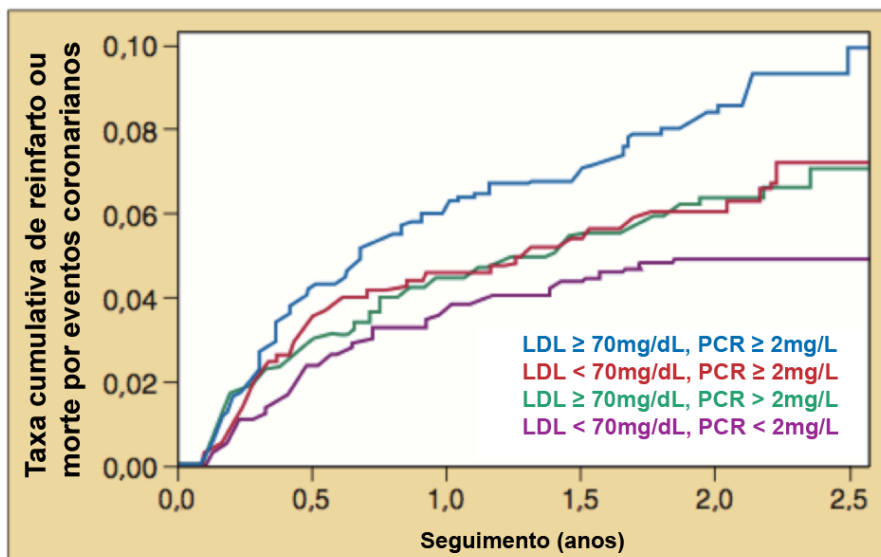


Figura 2. Efeito prognóstico do LDL e PCR medidos pós-infarto agudo do miocárdio. Quanto maiores os níveis séricos de ambos, piores são os resultados clínicos. (Adaptada de Ridker PM et al.)(12)

1.1.2. Interleucina-6

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória produzida por diversos tipos celulares, como macrófagos e monócitos ativados, assim como células endoteliais ou adiposas. Sua função mais importante é a amplificação da cascata inflamatória, ao estimular, por exemplo, os hepatócitos a produzirem outras proteínas de fase aguda (dentre elas a PCR), exercendo efeitos diretos na aterogênese (9). Entre seus efeitos reconhecidos no processo aterosclerótico estão sua capacidade de estimular macrófagos a produzir MCP-1, e sua participação na proliferação de células musculares lisas (23). Além disso, células endoteliais estimuladas pela IL-6 expressam as moléculas de adesão ICAM-1. Como esperado, foram identificadas concentrações elevadas de IL-6 em placas ateroscleróticas (24).

Diversos estudos clínicos e epidemiológicos avaliaram a relação entre maiores concentrações plasmáticas de IL-6 e risco aumentado de eventos cardiovasculares. Em pacientes com angina instável, níveis elevados de IL-6 nas primeiras 48 horas da admissão se associaram a aumento da morbimortalidade hospitalar (25). Na mesma direção, mortalidade se correlacionou com níveis de IL-6 em pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST (26).

O estudo FRISC II não só demonstrou esse valor preditivo da IL-6, como também sugeriu que pacientes com níveis elevados de IL-6 possuem maior risco e se beneficiam mais da estratégia invasiva precoce (27).

Jose C. Nicolau 17/1/2016 23:08

Comment [1]: Foi medido na placa? Não era níveis plasmáticos?

Na placa mesmo, através de amostras de peças cirúrgicas e autópsia

Mesmo indivíduos assintomáticos possuem risco mais elevado de eventos cardiovasculares quanto maior o nível basal de IL-6, conforme demonstrado em estudos prospectivos populacionais (28).

Artigo de revisão sistemática com 24.230 pacientes analisados encontrou aumento de 26% no risco de DAC para cada acréscimo de um desvio padrão na concentração basal de IL-6, algo comparável a fatores de risco cardiovasculares clássicos (29).

Finalmente, dois grandes estudos genéticos recentes forneceram evidências sólidas de que a via de sinalização pró-inflamatória da IL-6, por meio do gene da proteína do receptor de IL-6, tem ação causal no desenvolvimento de DAC (30,31).

1.1.3. Fosfolipase A2 Associada à Lipoproteína

A Lp-PLA₂ é uma lipase produzida predominantemente por células inflamatórias ativadas (macrófagos, linfócitos T, células mastoides). Aproximadamente 80% é carregada na circulação sanguínea ligada à lipoproteína de baixa densidade (LDL), e 20% ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL) (32).

Apesar de estar intimamente ligada à aterogênese, o seu real papel nesse processo ainda não foi totalmente esclarecido. Estudos iniciais apontaram tanto propriedades anti-inflamatórias como pró-inflamatórias da Lp-PLA₂. As propriedades anti-inflamatórias estão relacionadas à sua

capacidade em hidrolisar o fator ativador de plaquetas, inibindo assim a agregação plaquetária (33). Por outro lado, a Lp-PLA₂ também degrada a fosfatidilcolina gerando lisofosfatidilcolina e ácidos graxos livres oxidados, conhecidos por incrementarem o processo inflamatório e induzir aterosclerose (34).

Essa última propriedade parece ser a mais importante. Evidências sugerem que a produção desses mediadores lipídicos bioativos pela Lp-PLA₂ contribui para o estresse oxidativo relacionado à disfunção endotelial, e consequentemente para o desenvolvimento da placa aterosclerótica (35). Além disso, ela também estaria relacionada à vulnerabilidade e ruptura da placa, uma vez que acúmulos mais elevados de Lp-PLA₂ foram encontrados localmente em artérias coronárias com placas rotas (36).

Estudos epidemiológicos ou oriundos de bancos de dados de ensaios clínicos randomizados relataram associação positiva entre níveis circulantes de Lp-PLA₂ e risco de doença cardiovascular (37).

Em pacientes com SIMI, observou-se que a Lp-PLA₂ esteve associada a pior prognóstico tardio desses pacientes, inclusive mortalidade (38,39). Essas mesmas evidências reforçam o conceito de que a Lp-PLA₂ seria pouco influenciada por eventos inflamatórios agudos e, desta forma, funcionaria mais como marcador específico de doença vascular, tanto em pacientes com aterosclerose complicada como não complicada (37,40).

Algumas vantagens da Lp-PLA₂ como biomarcador inflamatório incluem sua menor biovariabilidade e maior especificidade para inflamação vascular (34), além de não se correlacionar com marcadores de inflamação sistêmica

e, aparentemente, não elevar-se de forma significativa durante episódios de coronariopatia aguda (9,41). Por outro lado, deve-se atentar ao fato de que mulheres possuem níveis mais baixos de Lp-PLA₂ do que os homens (42,43).

Este conhecimento da importância da Lp-PLA₂ no processo aterogênico levou ao desenvolvimento de terapias cujo alvo é a inibição desta enzima. Estudos experimentais mostraram que a inibição direta da atividade de Lp-PLA₂ inibiu a progressão de placas ateroscleróticas complexas (44). Recentemente, dois grandes ensaios clínicos investigaram os efeitos de um inibidor direto de Lp-PLA₂ na redução de eventos cardiovasculares (45,46). O primeiro deles, chamado STABILITY, estudou pacientes com doença arterial coronária crônica e não evidenciou redução significativa na sua meta principal quando comparado o inibidor do Lp-PLA₂ darapladib contra placebo (47); entretanto, encontrou diminuição significativa em desfecho secundário pré-especificado de eventos coronarianos. O segundo estudo, conhecido como SOLID, avaliou os benefícios do darapladib numa população de pacientes com história recente de SIMI e não encontrou diferenças em relação ao grupo controle no seu desfecho primário (48). No entanto, esses resultados não desmerecem as evidências robustas que associam níveis de Lp-PLA₂ à inflamação vascular, aterosclerose e prognóstico cardiovascular, apenas apontam que ela pode ser um marcador importante, mas não um alvo terapêutico específico.

1.2.1. Sistema Nervoso Autônomo e SIMI

Por outro lado, há mais de 60 anos sabe-se que pacientes com SIMI apresentam hiperatividade do sistema nervoso simpático e que esta se relaciona a pior prognóstico. As primeiras evidências da hiperativação do sistema nervoso simpático no [IAM](#) foram descritas por Forssman em 1952 (49). Vinte anos depois, Webb detectaram uma desregulação da atividade autonômica precocemente em pacientes internados em Unidade Coronária de Terapia Intensiva, e sugeriram que isso poderia estar relacionado a arritmias e morte súbita (50).

A partir desta época, a disfunção autonômica cardíaca vem sendo sistematicamente associada a eventos adversos no IAM (51-55). No final da década de 1980, dados do “*Multicenter Post-Infarction Project*” (MPIP) demonstrou risco de morte 5 vezes maior naqueles pacientes com disfunção autonômica pós-infarto, avaliada aqui por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) utilizando monitorização eletrocardiográfica de 24h (Holter) (56).

O estudo multicêntrico ATRAMI (“*The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*”) acompanhou pacientes pós-IAM por 2 anos e, não só confirmaram os dados do estudo MPIP em relação à VFC, como demonstraram que a sensibilidade barorreflexa reduzida, outro marcador de função autonômica, aumentava em quase 3 vezes o risco de óbito cardiovascular (53).

A [esmagadora](#) maioria das publicações que analisaram o papel da atividade nervosa simpática após IAM utilizou técnicas de medidas indiretas, tais como níveis plasmáticos de catecolaminas, reflexo barorreceptor cardiovagal, e VFC. Esta última foi amplamente utilizada para determinar a hiperatividade simpática em pacientes com SIMI. No entanto, estudos comparativos mostram que pode haver [discordância](#) entre os índices de atividade simpática ou parassimpática da VFC e atividade nervosa simpática muscular (ANSM) [diretamente aferida](#), indicando que medidas indiretas podem ser limitadas para comparações de fluxo nervoso simpático central entre indivíduos (57). Um dos maiores problemas da VFC é que a frequência cardíaca não só reflete indiretamente o tônus autonômico, mas também parte do pressuposto de que há um nodo sinusal normal que reage rapidamente a estímulos do SNA, o que nem sempre é verdadeiro. Entre outras, essa é uma das limitações ao cálculo da atividade simpátovagal baseada na análise da VFC, sobre as quais a técnica de medida da ANSM pela microneurografia oferece vantagens.

Graham (58), em 2002, analisaram pela primeira vez a ANSM em pacientes com IAM não complicado utilizando microneurografia. Neste estudo, elevação da atividade simpática foi observada entre dois e quatro dias após o evento isquêmico, e só diminuiu significativamente [após](#) 6 meses (58). Posteriormente, o mesmo grupo demonstrou que pacientes com angina instável também apresentavam atividade simpática elevada na fase aguda, porém em menor intensidade do que os pacientes com IAM (59), sugerindo diferentes graus de ativação simpática de acordo com o diagnóstico de SIMI ou a presença ou não de necrose miocárdica. [Por outro lado](#), evidências

[sugerem](#) diferenças entre [homens e mulheres no que se refere à](#) hiperativação simpática pós-IAM, sendo a magnitude dessa [hiperativação](#) quase duas vezes maior em mulheres do que em homens (60).

Na nossa instituição, demonstrou-se que a atividade nervosa simpática muscular, aferida por técnica similar à descrita por Graham (58), apresenta-se aumentada nos pacientes internados com SIMI, quando comparados a pacientes saudáveis (61). Ademais, demonstrou-se também que esta hiperatividade simpática melhora significativamente naqueles pacientes submetidos a treinamento físico regular supervisionado nos sete meses seguintes à internação, ao contrário de pacientes não submetidos a treinamento físico supervisionado [\(60\)](#).

1.2.2. Sistema Nervoso Autônomo e Inflamação nas SIMI

Existe [importante](#) interação entre o sistema nervoso e o sistema imunológico (62). Em contato com antígeno, a ativação da imunidade local leva à liberação de mediadores pró-inflamatórios capazes de excitar fibras aferentes nociceptivas e vagais (63). Se amplificada, essa sinalização estimula a ativação no cérebro do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal e do sistema nervoso simpático (64). Além disso, inflamação aumenta o estresse oxidativo, o que pode levar à inativação do óxido nítrico endotelial, substância conhecida também por modular o controle autonômico no nó sinusal, e por aumentar o tônus vagal (65). Por outro lado, a hiperatividade simpática também pode influenciar na liberação de citocinas inflamatórias, como a IL-6

(66). Também existem fortes evidências de hiperatividade simpática em doenças inflamatórias como artrite reumatoide (67) e doenças intestinais inflamatórias (68).

Em modelos animais, a indução de isquemia aguda induziu à ativação do SNS e aumentou o número de células derivadas da medula óssea no tecido isquêmico, capazes de diferenciar-se em células com fenótipos endoteliais e inflamatórios (69,70). No mesmo sentido, Dutta mostraram que o IAM aumenta a inflamação em placas ateroscleróticas à distância em camundongos, e que a atividade aumentada do SNS (por meio de precursores de noradrenalina e aumento de receptores beta3-adrenérgicos) pode estar relacionada à liberação de células progenitoras da medula óssea (71).

Alguns estudos clínicos também sugerem possível relação entre disfunção autonômica e inflamação em indivíduos saudáveis (72,73) e em pacientes com DAC crônica (74,75). Especificamente em pacientes com SIMI, encontramos apenas dois estudos que analisaram o assunto, com dados conflitantes. No primeiro, conduzido por Psychari, foi encontrada correlação significativa entre VFC avaliada por Holter e marcadores inflamatórios (PCR-us) (76). Já o trabalho de Hamaad demonstrou apenas uma correlação modesta ($r = -0,2$ a $-0,3$) entre VFC e níveis de PCR e IL-6, com ausência de correlações significativas entre as variáveis, por modelos ajustados (77).

Em resumo, tanto a atividade inflamatória quanto a atividade simpática estão alteradas quando de um fenômeno de coronariopatia aguda, e ambas

se correlacionam com pior prognóstico nesta população; entretanto, a relação entre elas é pouco estudada na literatura. Ademais, do que seja do nosso conhecimento, inexistem qualquer publicação na literatura que tenha analisado o tema atividade simpática e marcadores inflamatórios em pacientes com SIMI, utilizando técnicas diretas (e portanto mais fidedignas) de avaliação da atividade simpática. Esta lacuna foi preenchida no presente estudo.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Principal

Correlacionar a atividade nervosa simpática muscular com marcadores inflamatórios nas fases precoce e tardia de pacientes portadores de SIMI.

2.2. Objetivos Secundários

A) Avaliar a correlação entre marcadores inflamatórios e atividade nervosa simpática muscular durante a fase precoce do evento coronariano agudo, nos seguintes subgrupos de pacientes:

- SIMI com supradesnível do segmento ST
- SIMI sem supradesnível do segmento ST

B) Avaliar as diferenças entre os sexos para os marcadores inflamatórios e atividade nervosa simpática muscular, e a correlação entre esses.

C) Correlacionar a função do ventrículo esquerdo, obtida ao ecocardiograma, com a atividade nervosa simpática muscular e com os marcadores inflamatórios analisados.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Amostra

Baseado em estudos prévios sobre o comportamento temporal da ANSM (58,59) e de marcadores inflamatórios (16) em pacientes com SIMI, tanto na fase aguda quanto crônica, e admitindo um coeficiente de correlação moderada (78) entre ambos ($r=0,4$), com um nível de significância de 5% e poder de teste de 80%, a amostra foi estimada em 34 pacientes.

Ao todo foram incluídos 53 pacientes, dos quais 34 concluíram [todas as fases previstas por](#) protocolo. À medida em que parte dos pacientes perdiam o seguimento, outros eram recrutados de modo a se obter a amostra desejada. Dos 19 pacientes excluídos, 10 deles retiraram o termo de consentimento por motivos particulares ([recusa em se submeter a nova microneurografia](#)), 5 pacientes apresentaram reinfarto e/ou tiveram que ser submetidos a nova revascularização coronária durante o seguimento, 3 pacientes foram excluídos por razões técnicas que impediram a leitura adequada da microneurografia, e 1 paciente foi diagnosticado com neoplasia após a alta hospitalar. Não foram observadas diferenças significativas quando comparados os pacientes que concluíram o protocolo, com aqueles pacientes excluídos (**Anexos 1 e 2**)

Este protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração sob o número 2745/05/165 e pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas

da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o registro 0124/06, e financiado pela Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Todos os voluntários foram devidamente esclarecidos sobre o protocolo experimental e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido após leitura e compreensão integral do mesmo.

3.2. Critérios de Inclusão.

- Indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos.
- Pacientes estáveis, internados com diagnóstico de SIMI, submetidos ou não a procedimento percutâneo de revascularização.

3.2.1. Critérios para Caracterização de SIMI

Detalhamento dos critérios constam nas "Rotinas nas Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis" do Instituto do Coração do HCFMUSP (79). Em resumo, foram considerados pacientes com SIMI aqueles que se apresentaram ao hospital com sintomas sugestivos de isquemia miocárdica com duração acima de 20 minutos em repouso. As seguintes formas de apresentação das SIMI foram consideradas:

- a. SIMI com supradesnível do segmento ST:

Presença de supradesnível do segmento ST > 0,1mV em duas ou mais derivações contínuas no ECG, ou bloqueio de ramo esquerdo presumivelmente novo, associado à curva típica e elevação maior do que o limite do percentil 99 dos marcadores de necrose miocárdica CKMB massa e/ou troponina I;

b. SIMI sem supradesnível do segmento ST:

- IAM sem supradesnível do segmento ST: elevação de marcadores de necrose miocárdica (CKMB massa e/ou troponina > percentil 99) associada a: (A) alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia (inversão de onda T, infradesnível do segmento ST em 2 ou mais derivações contínuas, alterações dinâmicas do segmento ST ou onda T), e/ou (B) identificação de lesão culpada na coronariografia sugestiva de placa aterosclerótica instável (trombo recente e/ou placa ulcerada);

- Angina Instável: mesmos critérios do IAM sem supradesnível do segmento ST, porém sem elevação dos biomarcadores de necrose miocárdica.

3.2.2. Outras Definições

Para efeito de melhor caracterização da população estudada, as seguintes definições foram empregadas:

Tabagismo atual: paciente com hábito de fumar diariamente, pelo menos um cigarro, ou que tenha interrompido o mesmo há menos de doze meses (80).

Ex-tabagismo: paciente com histórico de haver fumado regularmente, mas há mais de doze meses sem fumar (80).

DAC prévia: paciente com diagnóstico anatômico de aterosclerose coronária e/ou pelo menos um dos seguintes diagnósticos: angina estável, infarto do miocárdio prévio, história prévia de revascularização do miocárdio.

História familiar de DAC: paciente com familiar de primeiro grau (pais, irmãos ou filhos) com histórico de infarto do miocárdio e/ou revascularização do miocárdio em idade ≤ 55 anos para homens e ≤ 65 anos para mulheres (81).

3.3. Critérios de Exclusão

- Internação prévia por SIMI nos últimos seis meses;
- Outras doenças crônicas que pudessem influenciar o sistema nervoso autônomo, tais como doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, neuropatia diabética, hipertensão arterial estágio 3, insuficiência cardíaca, doenças reumáticas, neoplasias, fibrilação atrial crônica, anemia importante (hemoglobina $<10\text{mg/dL}$);

- Pacientes instáveis clinicamente com necessidade de terapia intensiva (choque cardiogênico, arritmias ventriculares refratárias, insuficiência respiratória necessitando ventilação mecânica, insuficiência renal aguda);

- Pacientes com história de cirurgia de revascularização miocárdica nos últimos 6 meses da hospitalização ou com planejamento de cirurgia durante o período previsto de acompanhamento;

- Pacientes com lesões coronárias graves residuais de artérias não-culpadas com planejamento de revascularização percutânea na mesma internação ou antes do término previsto de acompanhamento;

- Mulheres gestantes;

- Presença de outra doença de membros inferiores que inviabilizasse a realização de microneurografia do nervo fibular para avaliação da atividade nervosa simpática muscular;

- Uso de drogas ilícitas atual ou nos últimos 6 meses prévios à hospitalização;

- Incapacidade de fornecer Termo de Consentimento Livre Informado,

- Qualquer outra condição clínica ou sociocultural que, na avaliação do investigador, poderia comprometer as análises necessárias ao desenvolvimento do estudo.

3.4. Procedimentos

No quarto dia (± 1 dia) a partir do início dos sintomas, pacientes elegíveis segundo os critérios acima eram submetidos a exame físico, avaliação da atividade nervosa simpática muscular e coleta de exames para dosagem de marcadores de atividade inflamatória (PCR-us, IL-6 e Lp-PLA₂), após assinatura do Termo de Consentimento. Essas análises foram repetidas no primeiro, terceiro e sexto mês após a internação. Medidas ecocardiográficas de função e remodelamento ventricular esquerdo (fração de ejeção (FEVE), diâmetros diastólicos e sistólicos finais), foram realizadas por ocasião da internação hospitalar (mediana 4^o dia) e ao 6^o mês de seguimento.

3.4.1. Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular

A atividade nervosa simpática muscular foi avaliada por meio da técnica de microneurografia, que consiste na medida direta de potencial da via pós-gangliônica eferente, do fascículo nervoso muscular, na parte posterior do nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça fibular. A medida foi feita por meio do implante de microeletrodo no nervo fibular e de microeletrodo referência, na pele, a aproximadamente 1 cm do primeiro (**Figura 3A**). Após absoluto repouso dos pacientes, procedimento foi realizado durante 10 minutos, preferencialmente no período matutino. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e a um filtro passabanda no qual o sinal

era filtrado. O sinal da atividade nervosa simpática muscular era registrado em polígrafo (Gold), numa velocidade de 5 mm/s. Após cuidadosa inspeção visual, a fim de se eliminar possíveis artefatos presentes no registro, o sinal do nervo era analisado por meio da contagem do número de descargas (bursts) ocorridas em cada minuto (Figura 3B).

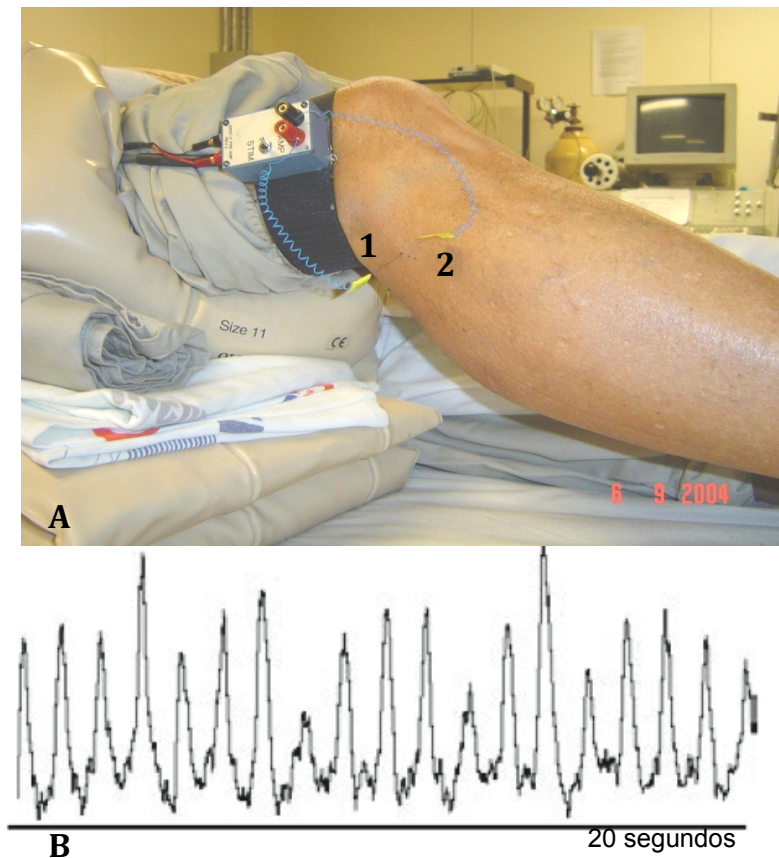


Figura 3. (A) Técnica de microneurografia com eletrodo (1) inserido no nervo fibular e eletrodo-terra (2) inserido na pele. (B) Registro das descargas nervosas (bursts) (*) amplificadas pelo polígrafo.

Apenas as unidades vasoconstritoras foram aceitas e examinadas, e os critérios para identificação das mesmas foi a resposta apropriada a alterações espontâneas na pressão arterial, e à manobra de Valsalva. Posteriormente, os traçados obtidos eram ajustadas para a frequência cardíaca (descargas/100 batimentos cardíacos), a fim de se evitar interferências da duração do ciclo cardíaco.

3.4.2. Avaliação da pressão arterial

Com o paciente em repouso, a pressão arterial foi aferida continuamente durante a avaliação da atividade nervosa simpática muscular, por técnica não-invasiva. Um manguito de tamanho adequado era colocado no dedo médio da mão dominante, mantendo-se o braço apoiado sobre uma mesa de altura ajustável de modo que o dedo ficasse na altura do ventrículo esquerdo. Esse manguito era conectado a um monitor de pressão arterial (Ohmeda, 2300 Finapres), que fornecia as medidas de pressão arterial sistólica, diastólica e média a cada batimento cardíaco (**Figura 4**). Esse sinal era gravado em computador numa frequência de 500 Hz e, em seguida, analisado no programa Windaq.

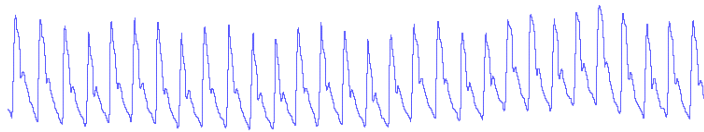


Figura 4. Aparelho não invasivo para aferição da pressão arterial batimento a batimento (Finapres).

3.4.3. Avaliação da frequência cardíaca

A frequência cardíaca foi obtida por meio do registro eletrocardiográfico durante a avaliação da atividade nervosa simpática muscular. O sinal do eletrocardiograma foi gravado em computador numa frequência de 500 Hz, e posteriormente analisado no programa Windaq.

3.4.4. Exames laboratoriais

De acordo com as "Rotinas nas Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis" do Instituto do Coração do HCFMUSP, por ocasião da internação hospitalar do paciente, diferentes amostras sanguíneas eram obtidas por meio de cateterização de veia antecubital, de preferência em membro superior não-dominante, para análise bioquímica.

A análise de glicemia plasmática foi realizada pelo método enzimático automatizado.

A dosagem de creatinina foi realizada pelo método enzimático colorimétrico.

As dosagens de colesterol total, triglicérides e HDL-colesterol foram obtidas pelo método enzimático colorimétrico, e o cálculo de LDL-colesterol foi realizado pela fórmula de Friedewald, de acordo com as orientações das IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia (82). Nos casos em que os triglicérides fossem maior que 400mg/dL, era realizada a dosagem direta do LDL-colesterol.

Para dosagem de creatinofosfoquinase fração MB massa, foi utilizado o método de quimioluminescência automatizada. Na instituição (79), a CKMB massa é dosada rotineiramente de 8 em 8 horas até o seu pico em pacientes com SIMI; por este motivo, para fins de análise foi considerado o maior valor (pico) durante a internação, e não a dosagem do dia do exame de

microneurografia. O valor de pico da CKMB durante o evento agudo é aquele que mais se correlaciona com prognóstico, eventos futuros e tamanho do IAM, justificando a escolha (83-85).

Por ocasião da avaliação da atividade nervosa simpática muscular, realizada no 4º de internação hospitalar (± 1 dia), novas amostras de sangue eram obtidas, utilizando-se a mesma técnica acima citada, para a dosagem de marcadores inflamatórios.

Durante o seguimento, novas amostras sanguíneas para dosagens de marcadores inflamatórios foram obtidas nos mesmos dias em que eram realizadas as análises para avaliação da atividade do sistema nervoso autônomo (1º, 3º, e 6º mês contados do dia realização da primeira microneurografia). No 6º mês de seguimento, foram dosados adicionalmente os níveis de glicemia, perfil lipídico e creatinina.

3.4.4.1. Marcadores inflamatórios

As amostras foram processadas em laboratório próprio, devidamente identificadas e estocadas em freezer à temperatura de -80°C , e posteriormente analisadas conjuntamente. Todas as amostras foram processadas laboratorialmente de modo cego, por investigadores independentes que desconheciam quaisquer características dos pacientes.

A PCR-us foi dosada em amostras de soro sanguíneo, por meio da técnica de imunonefelometria de partículas reforçadas (IMMULITE© 1000,

Siemens Healthcare Diagnostics, Los Angeles, CA), no Laboratório de Pesquisas Clínicas do Instituto do Coração – HCFMUSP.

Os níveis séricos de IL-6 foram obtidos em amostras de soro, por imunoensaio enzimático quimioluminescente automatizado (IMMULITE® 1000, Siemens Healthcare Diagnostics, Los Angeles, CA), no Laboratório de Pesquisas Clínicas do Instituto do Coração – HCFMUSP.

Níveis sanguíneos de atividade enzimática de Lp-PLA₂ foram medidas em amostras de plasma, armazenadas em refrigerador próprio a -80°C. A estabilidade da enzima a temperaturas abaixo de -70°C já foi demonstrada (33). Seguindo as recomendações adequadas de transporte de materiais biológicos, essas amostras foram enviadas para o laboratório diaDexus, em South San Francisco, Califórnia, Estados Unidos, para dosagem por meio do teste PLAC®. Este teste, produzido pela própria diaDexus, é atualmente o único kit comercial aprovado pela agência norte-americana FDA para medida da Lp-PLA₂ atividade como biomarcador de doença cardiovascular (86).

3.4.5. Ecodopplercardiograma transtorácico

O estudo ecocardiográfico foi realizado em dois momentos, durante a internação hospitalar, e no 6º mês de seguimento. Para tanto, foram utilizados aparelhos comercialmente disponíveis modelo IE33 (Philips Medical Systems, Andover, MA – USA), equipados com transdutores torácicos de banda larga de 2-5 MHz e 5-8 MHz. Todos os exames

ecocardiográficos foram realizados no Centro de Pesquisa em Ecocardiografia e Cardiologia (CEPEC) do Instituto do Coração - HCFMUSP. Os pacientes foram posicionados em maca apropriada, e realizado ecodopplercardiograma transtorácico completo, segundo recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (87). Foram mensurados os diâmetros das cavidades pelo modo bidimensional, e os volumes ventriculares e fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram obtidos pelo método modificado de Simpson (88).

3.5. Análise Estatística

Para análise descritiva dos dados, as variáveis contínuas com distribuição normal estão expressas como média \pm desvio padrão, variáveis contínuas com distribuição não normal como mediana (percentil 25, percentil 75), e variáveis categóricas como porcentagem. A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Kolmogorv-Smirnov. As avaliações do comportamento temporal da atividade simpática e dos marcadores inflamatórios por meio de suas medidas repetidas foram realizadas pelo teste de Friedman, com análises *post hoc* com correção de Bonferroni quando detectadas variações significativas ao longo do tempo.

Para análise de correlação entre a atividade nervosa simpática muscular e as demais variáveis, foi utilizado teste de regressão linear simples, com obtenção do coeficiente de correlação de Pearson (r) e coeficiente de regressão (β). Variáveis que apresentavam distribuição não paramétrica

Humberto Graner Mor..., 11/1/2016 08:35

Comment [2]: Retirar e retirar dos gráficos

foram previamente transformadas utilizando logaritmo na base e (2,718281828) para que fosse possível análise de regressão linear com distribuição normal.

Análises ajustadas, levando-se em conta as fases hospitalar e aos 6 meses de seguimento, foram desenvolvidas utilizando-se modelos de regressão linear múltipla pelo método *Stepwise*. A ANSM (fase hospitalar e 6 meses) e ANSM₁₀₀ (fase hospitalar e 6 meses) foram incluídas como variáveis dependentes nos respectivos modelos. Como variáveis independentes, foram utilizadas aquelas que apresentavam nível de significância estatística $(p) < 0,20$ por análise univariada. Em todas as análises, os parâmetros analisados foram considerados significativamente diferentes quando $p < 0,05$.

O software utilizado para a análise estatística foi o SPSS® (Statistical Package for Social Sciences), versão 20.0 para MacOS.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características da população estudada

As características da população estudada estão sumarizadas na **Tabela 1**. Como se pode notar, a população estudada era relativamente jovem, com idade média de $51,6 \pm 7,2$ anos e predomínio do sexo masculino (78,8%). Dislipidemia (61,8%) e Hipertensão arterial (60,4%) foram os antecedentes patológicos mais comuns, seguidos de tabagismo atual e história familiar positiva para DAC (ambas 38,2%). Nenhum paciente referiu insuficiência cardíaca prévia. As incidências de SIMI com ou sem supradesnível do segmento ST foram similares, com 94,1% da população estudada tendo apresentado IAM.

Os exames complementares na fase hospitalar e aos 6 meses estão sumarizados na **Tabela 2**. Todos os pacientes foram submetidos à cineangiocoronariografia, e apenas quatro pacientes não foram submetidos à angioplastia subsequente (tratamento clínico), por impossibilidade técnica. A maioria dos pacientes possuíam apenas uma artéria coronária com aterosclerose grave. A fração de ejeção média durante a fase hospitalar foi de $52,8 \pm 9,9\%$, a primeira glicemia obtida apresentou média de $109,8 \pm 27,8$ mg/dL, e a creatinina $0,95 \pm 0,13$ mg/dL (todos apresentavam *clearance* de creatinina basal >60 mL/min). Como se pode notar, ao longo do estudo não foram detectadas variações significativas dos parâmetros ecocardiográficos e laboratoriais, à exceção dos níveis de colesterol total e LDL-colesterol, que

diminuíram significativamente durante o seguimento, devido ao uso intensivo de estatinas pós-SIMI (**Tabela 2**).

Não houve modificações significativas em relação aos medicamentos utilizados pelos pacientes durante o seguimento (**Tabela 3**).

Importante ressaltar também que o peso e o índice de massa corpórea (IMC), fatores que podem contribuir para a atividade simpática, também permaneceram estáveis ao longo do seguimento. À internação, o IMC médio era de $27,4 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$, e de $27,2 \pm 3,0 \text{ kg/m}^2$ aos 6 meses de seguimento ($p=0,317$).

Tabela 1. Características basais dos pacientes à admissão (n=34)

Idade em anos*	51,7±7,0
Sexo Masculino (%)	79,4
Antecedentes Médicos (%)	
Hipertensão arterial	64,7
Diabetes mellitus	8,8
Dislipidemia	61,8
DAC prévia	20,6
Tabagismo atual	35,3
Ex-tabagismo	20,6
História Familiar para DAC	41,2
Diagnóstico de admissão (%)	
Angina Instável	5,9
IAM sem supra de ST	41,2
IAM com supra de ST	52,9
Tratamento (%)	
Angioplastia	88,2
Clínico	11,8
Medicações de uso prévio (%)	
IECA/BRA	61,7
Tiazídico	26,4
Betabloqueador	32,4
Estatina	35,3
Ácido acetilsalicílico	32,4
Bloqueador dos canais de cálcio	5,9
Hipoglicemicantes orais	5,9
Índice de Massa Corpórea (kg/m²)*	27,6±3,2
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)*	126,6±13,6
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)*	78,1±10,5
Frequência Cardíaca (bpm)*	76,3±9,3

DAC: doença arterial coronária; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina.

*Média±Desvio Padrão

Tabela 2. Exames complementares e intervenções coronárias durante a fase hospitalar e aos 6 meses de seguimento (n=34)

	Internação	6 meses	P
Cinecoronariografia			
Uniarterial (%)	64,2	–	–
Biarterial (%)	32,1	–	–
Triarterial ou mais (%)	3,8	–	–
Angioplastia (% pacientes)	92,5	–	–
Angioplastias por paciente*	1,14	–	–
Ecodopplercardiograma			
Fração de Ejeção* (%)	52,8±10,1	52,0±9,7	0,505
DDVE* (mm)	50,1±4,3	51,3±4,9	0,143
DSVE* (mm)	34,5±4,9	35,4±5,7	0,578
Colesterol Total* (mg/dL)	196,1±41,0	167,9±42,2	0,001
LDL-colesterol* (mg/dL)	132,0±37,9	96,8±33,3	<0,001
HDL-colesterol* (mg/dL)	37,3±8,9	39,9±7,8	0,081
Triglicérides* (mg/dL)	147,8±85,5	158±106,5	0,554
CKMB massa** (valor máximo, ng/mL)	86,6 (31,4; 209,5)	–	–
Glicemia* (mg/dL)	109,8±27,8	110,3±26,4	0,805
Creatinina* (mg/dL)	0,95±0,13	1,01±0,10	0,075

DDVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; CKMB: creatinofosfoquinase-fração MB.

*Média±Desvio padrão **Mediana (p25; p75)

Tabela 3. Medicamentos mais utilizados por ocasião das avaliações da ANSM (n=34)

	Internação	6 meses	p
	%	%	
IECA/BRA	81,1	77,8	0,687
Betabloqueador	86,8	91,7	0,125
Bloqueador de canais de cálcio	15,1	22,2	0,250
Diurético	15,1	17,1	0,180
Estatinas	92,5	94,4	0,687
Ácido acetilsalicílico	98,1	100,0	0,157
Clopidogrel	91,1	82,2	0,980
Hipoglicemiantes orais	9,4	8,3	0,267

IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina.

4.2. Avaliação da Atividade Simpática Nervosa Muscular

Os resultados das avaliações da atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto (ANSM) e em disparos corrigidos pela frequência cardíaca (ANSM₁₀₀) estão sumarizadas nas **Figuras 5 e 6**. A ANSM apresentou seus maiores valores durante a fase hospitalar da SIMI (41,8±13,2 disparos/min), diminuindo significativamente já no 1º mês (36,3±8,5 disparos/min; p<0,001), com quedas adicionais não significativas a partir deste ponto até o 6º mês (32,3±13,6 disparos/min).

Os valores da ANSM₁₀₀ também foram maiores na fase inicial da SIMI (64,1±19,3 disparos/100 bpm) e diminuíram ao longo do tempo. Porém, quedas significativas foram notadas somente a partir do 3º mês (57,6±18,0 disparos/100 bpm; p=0,042 em relação à fase hospitalar).

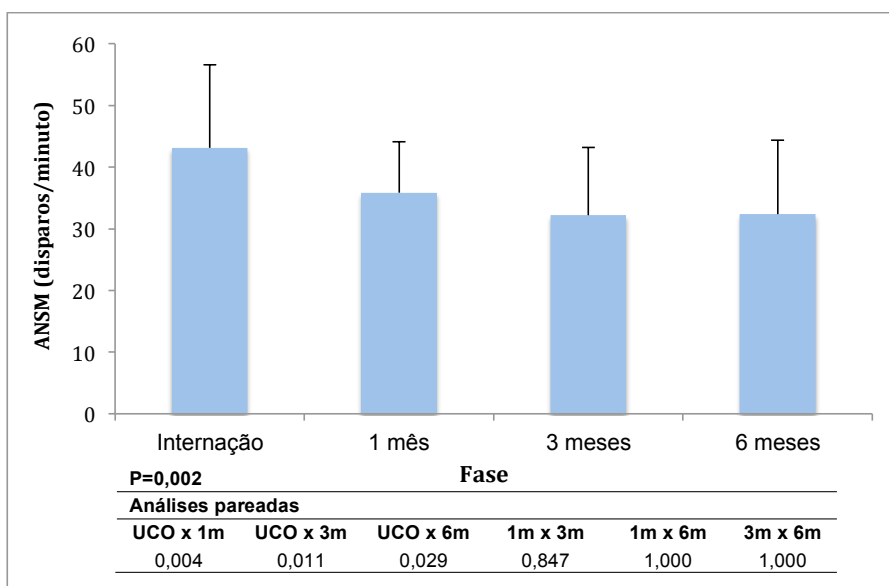


Figura 5. Avaliação da ANSM nos diferentes períodos de seguimento. A tabela inferior mostra valores de p da comparação entre as diferentes fases.

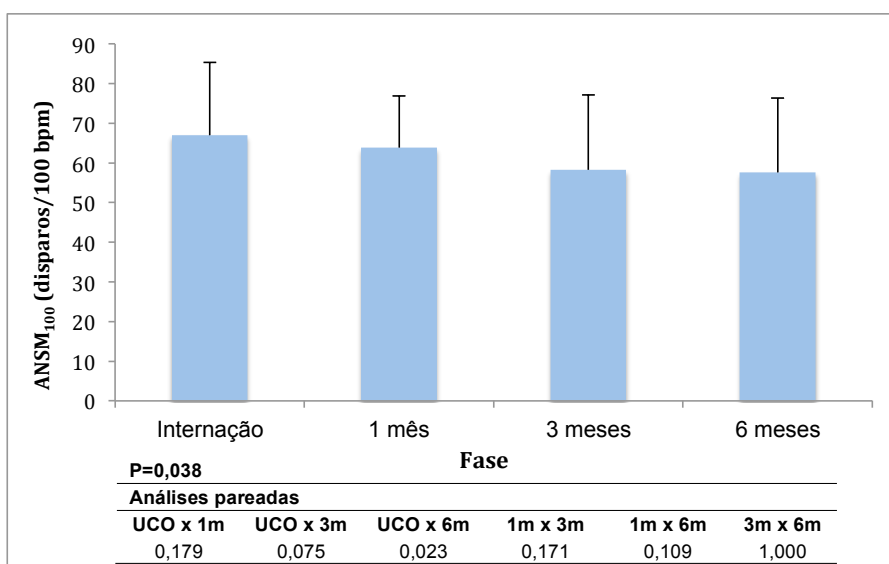


Figura 6. Avaliação da ANSM corrigida para a frequência cardíaca nos diferentes períodos de seguimento. A tabela inferior mostra valores de p da comparação entre as diferentes fases.

A FC observada por ocasião da realização das análises da ANSM variou significativamente durante o seguimento. Seus maiores valores foram notados na fase hospitalar ($66,0 \pm 10,0$ bpm), diminuindo significativamente no 1º mês ($56,3 \pm 7,0$ bpm; $p < 0,001$), e a partir deste ponto mantendo valores estáveis aos 3 meses ($54,8 \pm 6,4$ bpm; $p = 0,457$ comparado a 1 mês) e aos 6º mês ($54,4 \pm 6,2$ bpm; $p = 0,304$ comparado a 1 mês).

Não houve alterações significativas da pressão arterial ao longo do seguimento ($p = 0,811$).

4.3. Marcadores inflamatórios

A **Figura 7** mostra os resultados dos níveis séricos de PCR-us durante o seguimento. Houve diminuição significativa dos níveis séricos de PCR-us ao longo dos 6 meses de seguimento ($p < 0,001$). A mediana na fase hospitalar foi $17,75$ mg/dL (8,57; 40,15), com diminuição significativa já no 1º mês $1,47$ (0,60; 3,06) mg/dL ($p < 0,001$), e mantendo estáveis até o 6º mês [$1,24$ (0,49; 2,21) mg/dL]. Os níveis séricos de IL-6 se comportaram de maneira similar, como se observa na **Figura 8**. Também houve diminuição significativa da concentração sérica de IL-6 ao longo do tempo ($p < 0,001$). Na fase hospitalar, a mediana de IL-6 foi $6,65$ (4,45; 8,20) ng/dL, diminuindo significativa já no 1º mês para $2,20$ (2,00; 3,95) ng/dL ($p < 0,001$), e mantendo-se estáveis até o 6º mês [$2,00$ (2,00; 2,15) ng/dL].

Em relação à Lp-PLA₂, os maiores valores também foram observados na fase inicial das SIMI (180,35±46,0 nmol/min/dL), com queda significativa já no 1º mês (155,38±43,6 nmol/min/dL; p<0,001), e sem novas variações significativas a partir deste ponto (**Figura 9**).

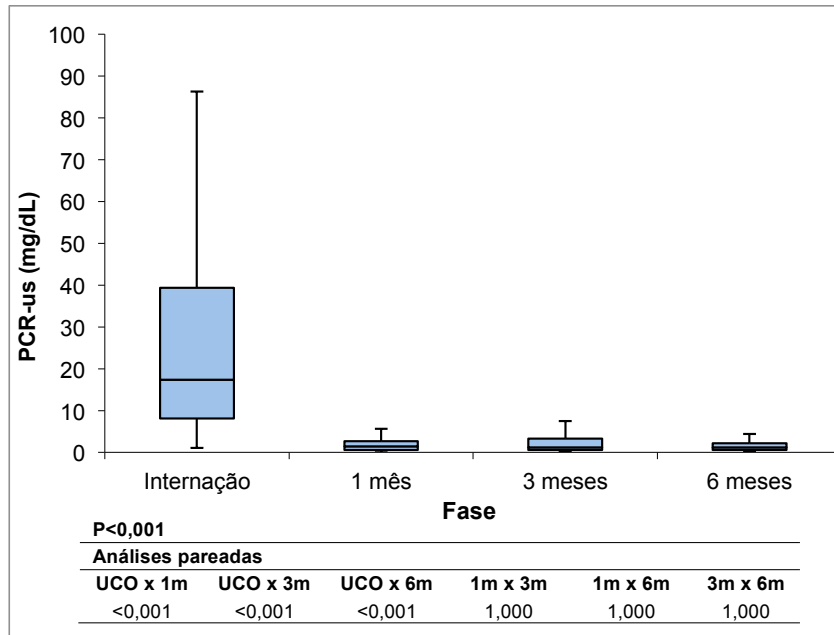


Figura 7. Avaliação dos níveis de PCR-us nos diferentes períodos de seguimento. A tabela inferior mostra valores de p da comparação entre as diferentes fases.

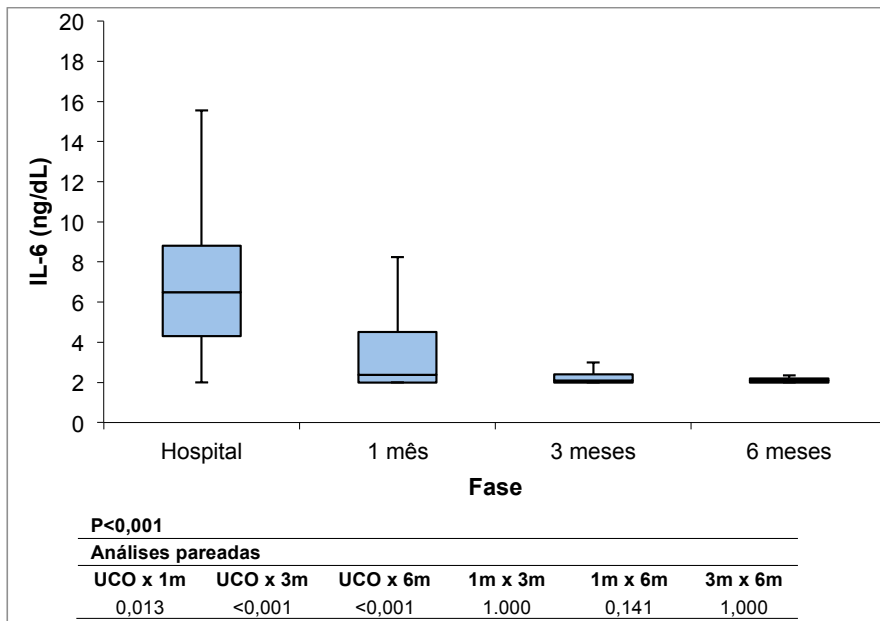


Figura 8. Avaliação dos níveis de IL-6 nos diferentes períodos de seguimento. A tabela inferior mostra valores de p da comparação entre as diferentes fases.

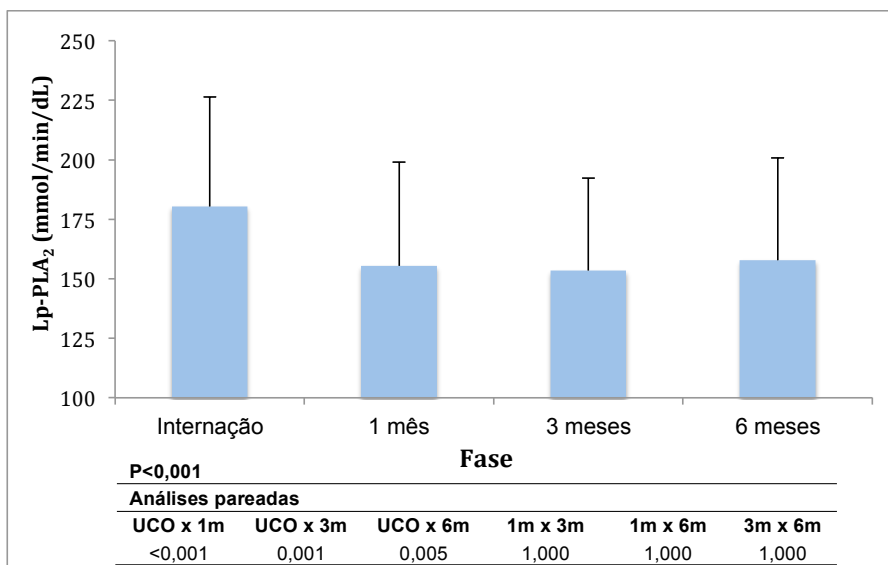


Figura 9. Avaliação dos níveis de Lp-PLA₂ nos diferentes períodos de seguimento. A tabela inferior mostra valores de p da comparação entre as diferentes fases.

4.4. Objetivo Primário: Correlação entre atividade simpática e marcadores inflamatórios

4.4.1. Análises univariadas

A) ANSM: como se nota na **Tabela 4**, não houve correlação significativa entre esta variável e qualquer dos marcadores de inflamação analisados, em nenhum dos períodos estudados.

Por outro lado, pico de CKMB ($r=0,436$; $p=0,001$) e uso de betabloqueador por ocasião da microneuografia ($r=0,326$; $p=0,017$) se correlacionaram de forma significativa (porém fraca/moderada) com ANSM; fração de ejeção do ventrículo esquerdo não esteve relacionada à ANSM na fase hospitalar ($r=0,229$; $p=0,100$), mas foi significativamente associada à maior atividade simpática no 6º mês ($r=0,513$; $p=0,004$). Aos 6 meses, o uso de betabloqueador não mais se correlacionou de forma significativa com ANSM.

B) ANSM₁₀₀: como se nota na Tabela 5 e Figuras 10, 11, e 13, ao 3º mês de seguimento os níveis de IL-6 se correlacionaram de maneira significativa com a ANSM₁₀₀, o que não se verificou nas outras fases. Os outros marcadores inflamatórios, PCR-us e Lp-PLA₂, não se correlacionaram de forma significativa com ANSM₁₀₀ em nenhuma das fases analisadas. Em relação aos outros marcadores analisados, apenas pico de CKMB massa

durante a fase hospitalar, e fração de ejeção aos 6 meses de seguimento, se correlacionaram significativamente com ANSM₁₀₀.

Nenhum antecedente patológico esteve relacionado com a atividade nervosa simpática muscular ou com os marcadores inflamatórios (Apêndices 3 e 4).

Tabela 4. Análise Univariada de Regressão Linear tendo como variável dependente atividade nervosa simpática muscular (ANSM)

	r (β)	B	P
ANSM Fase Hospitalar			
PCR(log)	0,214	2,418	0,124
IL-6(log)	0,205	3,814	0,141
Lp-PLA ₂	0,054	0,130	0,705
CKMB(log)	0,436	8,850	0,001
Glicemia	-0,012	-0,006	0,935
Idade	0,199	0,356	0,154
FEVE	-0,229	-0,287	0,100
Creatinina	-0,186	-16,290	0,181
Nº de lesões coronárias	-0,066	-1,543	0,638
IMC	0,066	0,272	0,644
Pressão arterial média	0,022	0,144	0,878
ANSM 1 MÊS			
PCR(log)	0,001	-0,003	0,998
IL-6(log)	-0,230	-2,309	0,170
Lp-PLA ₂	-0,143	-0,028	0,397
ANSM 3 MESES			
PCR(log)	0,134	1,210	0,498
IL6(log)	0,258	3,980	0,194
Lp-PLA ₂	0,194	0,049	0,332
ANSM 6 MESES			
PCR(log)	0,064	0,967	0,722
IL-6(log)	0,241	6,724	0,176
Lp-PLA ₂	0,085	0,024	0,637
Glicemia	0,085	0,070	0,648
Idade	-0,096	-0,183	0,596
FEVE	-0,513	-0,721	0,004
Creatinina	0,010	1,006	0,956
Nº de lesões coronárias	-0,224	-5,644	0,211
IMC	0,173	0,763	0,337
Pressão arterial média	-0,159	-0,152	0,377

PCR-us: Proteína C-reativa ultrasensível; IL-6: interleucina-6; Lp-PLA₂: fosfolipase A2 associada à lipoproteínas; CKMB: creatinofosfoquinase fração MB; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMC: índice de massa corpórea.

Jose C. Nicolau 13/9/2015 12:00

Deleted: a

Tabela 5. Análise Univariada de Regressão Linear tendo como variável dependente a atividade nervosa simpática muscular ajustada para a frequência cardíaca (ANSM₁₀₀).

	r (β)	B	P
ANSM₁₀₀ Fase Hospitalar			
PCR(log)	0,022	-0,382	0,898
IL-6(log)	0,203	5,532	0,146
Lp-PLA ₂	0,035	0,013	0,803
CKMB(log)	0,387	11,530	0,004
Glicemia	0,150	-0,101	0,320
Idade	0,199	0,523	0,153
FEVE	0,007	-0,013	0,959
Creatinina	0,214	-27,509	0,123
Nº de lesões coronárias	0,004	0,142	0,977
IMC	0,047	0,281	0,743
Pressão arterial média	0,069	-0,101	0,632
ANSM₁₀₀ 1MÊS			
PCR(log)	0,150	-1,802	0,376
IL-6(log)	0,173	-0,173	0,353
Lp-PLA ₂	0,279	-0,113	0,095
ANSM₁₀₀ 3 MESES			
PCR(log)	0,129	1,943	0,512
IL-6(log)	0,414	10,461	0,032
Lp-PLA ₂	0,148	0,061	0,460
ANSM₁₀₀ 6 MESES			
PCR(log)	0,046	-1,042	0,798
IL-6(log)	0,319	13,283	0,070
Lp-PLA ₂	0,057	0,024	0,754
Glicemia	0,124	-0,150	0,505
Idade	0,094	-0,270	0,601
FEVE	0,438	-0,909	0,016
Creatinina	0,113	-16,317	0,546
Nº de lesões coronárias	0,243	-9,170	0,273
IMC	0,199	1,315	0,267
Pressão arterial média	0,147	-0,210	0,415

PCR: Proteína C-reativa; IL-6: interleucina-6; Lp-PLA₂: fosfolipase A₂ associada à lipoproteína; CKMB: creatinofosfoquinase fração MB; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMC: índice de massa corpórea.

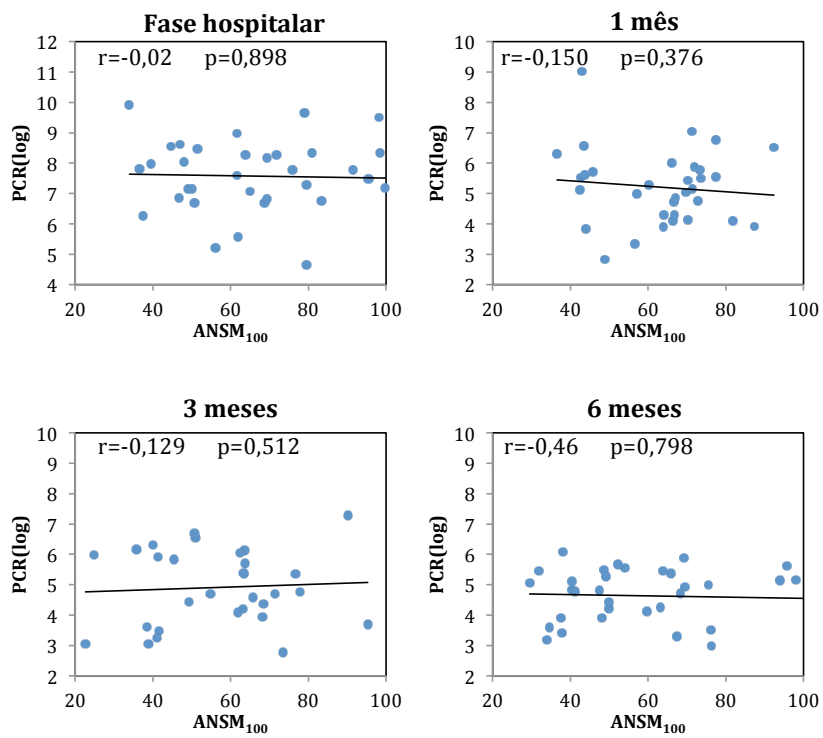


Figura 10. Análises de Regressão Linear entre PCR e ANSM100 nas diferentes fases do estudo.

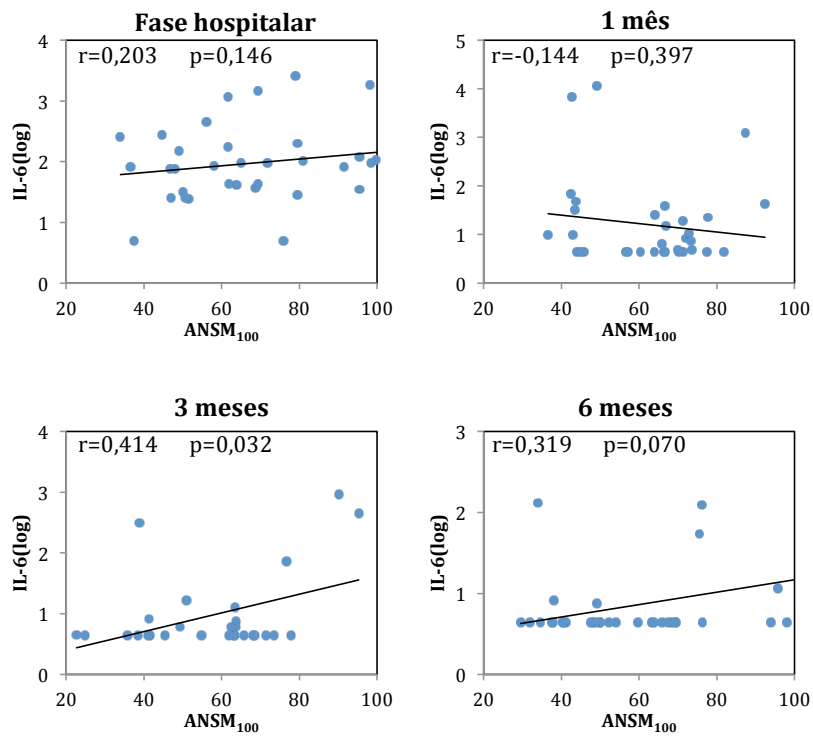


Figura 11. Análises de Regressão Linear entre IL-6 e ANSM₁₀₀ nas diferentes fases do estudo.

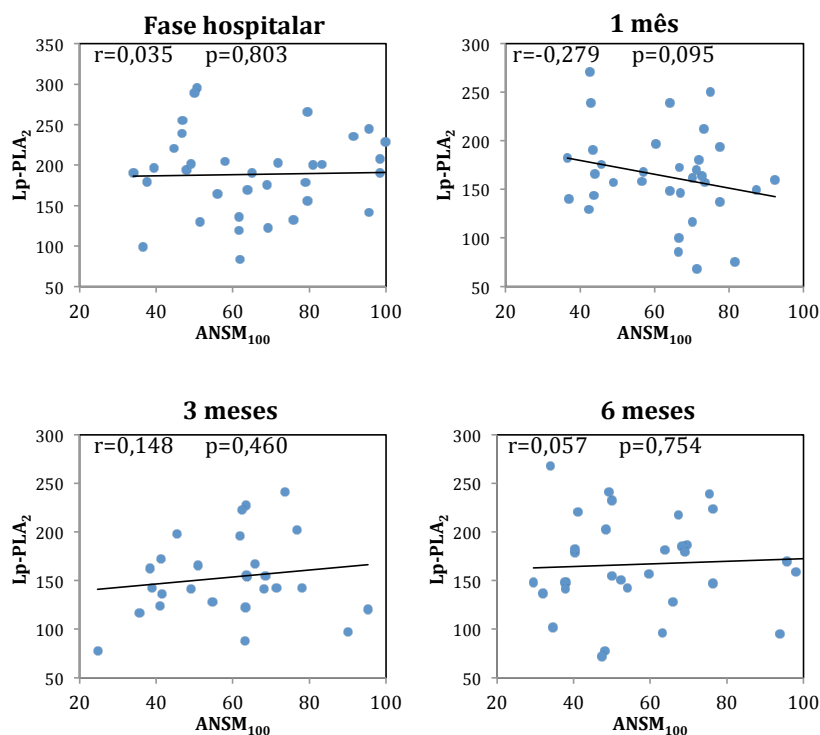


Figura 12. Análises de Regressão Linear entre Lp-PLA₂ e ANSM₁₀₀ nas diferentes fases do estudo.

4.4.2 Modelos ajustados

A partir dessas análises, foram desenvolvidos modelos ajustados (durante a fase hospitalar e aos 6 meses de seguimento), utilizando-se como variáveis dependentes a atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto (**Tabelas 6 e 7**) e a atividade nervosa simpática muscular ajustada para a frequência cardíaca (**Tabelas 8 e 9**).

Como se nota, durante a fase hospitalar apenas pico de CKMB se correlacionou significativa e independentemente com a ANSM. Aos 6 meses,

apenas a FEVE se correlacionou significativa e independentemente, de forma indireta, com ANSM. Ao contrário do esperado, nenhuma das variáveis inflamatórias se associou à ANSM em qualquer dos modelos desenvolvidos.

Em relação à ANSM₁₀₀, na fase hospitalar apenas pico de CKMB se correlacionou significativa e independentemente com ANSM₁₀₀. Semelhantemente à ANSM, a FEVE relacionou-se significativa e independentemente com a ANSM₁₀₀ aos 6 meses. Também como ocorreu com a ANSM, nenhum dos marcadores analisados se correlacionou com ANSM₁₀₀ em qualquer dos modelos desenvolvidos.

Tabela 6. Análise multivariada para ANSM, ajustada para variáveis na internação – modelo final

	B	Beta	p
CKMB	11,028	0,429	0,018

Variáveis excluídas no modelo: FEVE, PCR, IL-6, Idade, Creatinina
 PCR: Proteína C-reativa; IL-6: interleucina-6; CKMB: creatinofosfoquinase fração MB; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 7. Análise multivariada para ANSM, ajustada para variáveis aos 6 meses de seguimento – modelo final

	B	Beta	p
FEVE	-0,721	-0,513	0,004

Variáveis excluídas no modelo: IL-6
 FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, IL-6: interleucina-6.

Tabela 8. Análise multivariada para ANSM₁₀₀, ajustada para variáveis na internação – modelo final

	B	Beta	p
CKMB	13,027	0,368	0,027

Variáveis excluídas no modelo: IL-6, Idade, Creatinina
 IL-6: interleucina-6; CKMB: creatinofosfoquinase fração MB.

Tabela 9. Análise multivariada para ANSM₁₀₀, ajustada para variáveis aos 6 meses de seguimento – modelo final

	B	Beta	p
FEVE	-0,821	-0,395	0,026

Variáveis excluídas no modelo: IL-6

Legenda: FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, IL-6: interleucina-6.

De nota, não houve correlação significativa entre os marcadores inflamatórios e o pico de CKMB ou a medida da FEVE.

4.5. Análises exploratórias

4.5.1 Correlação entre atividade simpática e marcadores inflamatórios durante a fase hospitalar de acordo com o diagnóstico de SIMI

Como pré-especificado, foram realizadas análises de correlação entre atividade simpática nervosa muscular e marcadores inflamatórios na fase aguda estratificados pelo tipo de SIMI. Para estas análises, foram considerados todos os 53 pacientes incluídos e avaliados na fase hospitalar do estudo.

A **Tabela 10** mostra a comparação entre marcadores inflamatórios e atividade simpática muscular encontrados nos pacientes com SIMI com supra de ST e sem supra de ST. A Lp-PLA₂ atividade foi significativamente maior nos pacientes com SIMI com supra de ST ($193,9 \pm 52,6$ versus $177,5 \pm 51,4$

nmol/min/mL, $p=0,036$). Não houve diferenças significativas entre os valores de PCR e IL-6 de acordo com o diagnóstico de SIMI apresentado. Em relação à atividade simpática, apesar dos pacientes com SIMI com supra de ST apresentarem valores maiores de ANSM e ANSM₁₀₀, quando comparados com pacientes com SIMI sem supra de ST, essas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Como esperado, a mediana dos valores de pico da CK-MB foi significativamente maior nos pacientes com SIMI com supra de ST (158,0 *versus* 45,5 mg/dL, $p=0,001$), e inversamente a FEVE foi menor neste mesmo grupo de pacientes (49,5±10,2 *versus* 57,0±9,8%, $p=0,008$).

Dentre os pacientes com SIMI sem supra de ST, apesar da diferença absoluta na ANSM₁₀₀ entre aqueles com IAM sem supra de ST (62,8±22,8 disparos/100bpm) e aqueles com angina instável (53,7±9,7 disparos/100bpm), essa não foi significativa ($p=0,168$).

Tabela 10. Comparação dos marcadores inflamatórios e atividade simpática entre os tipos de SIMI na fase hospitalar (n=53).

	SIMI com supra de ST (n=25)	SIMI sem supra de ST (n=28)	p
Internação			
Lp-PLA ₂	193,9±52,6	177,5±51,4	0,036
PCR	14,3 (7,1; 30,5)	22,5 (8,1; 47,3)	0,355
IL-6	7,0 (4,4; 8,9)	5,0 (4,1; 9,4)	0,383
ANSM	44,5±12,5	39,1±13,5	0,144
ANSM ₁₀₀	67,6±17,4	60,7±20,8	0,204

Lp-PLA₂: fosfolipase A₂ associada à lipoproteína; PCR: Proteína C-Reativa; IL-6: interleucina-6; ANSM: atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto; ANSM₁₀₀: atividade nervosa simpática muscular corrigida para a frequência cardíaca. Os valores estão expressos em média±DP, exceto PCR e IL-6 em mediana (p25; p75).

Foram realizadas as análises de correlações entre atividade simpática e marcadores inflamatórios de acordo com o tipo de SIMI e os seus coeficientes (r) comparados utilizando a técnica de transformação-Z de Fischer (89) (Tabela 11). Os dados mostram que houve uma correlação positiva, embora discreta, entre ANSM e PCR-us ($r=0,469$, $p=0,014$) e entre ANSM e IL-6 ($r=0,485$, $p=0,010$) em pacientes com SIMI sem supra de ST, mas que não foi observado quando a ANSM foi ajustada para a FC (ANSM₁₀₀). Além disso, essa diferença para os pacientes com SIMI com supra de ST não atingiu significância estatística ($p=0,066$ para PCR-us, e $p=0,238$ para IL-6). As demais análises não demonstraram diferenças significativas entre os pacientes com SIMI com e sem supradesnível de ST, no que se refere às correlações entre atividade simpática e inflamação.

Tabela 11. Correlação entre ANSM ou ANSM₁₀₀ e marcadores inflamatórios de acordo com o tipo de SIMI (fase hospitalar, n=53).

	SIMI com supra de ST		SIMI sem supra de ST		COMPARAÇÃO	
	r	p	r	p	Z-score	p
ANSM						
Lp-PLA ₂	-0,038	0,855	0,086	0,677	-0,43	0,333
PCR	0,070	0,735	0,469	0,014	-1,50	0,066
IL-6	0,184	0,368	0,485	0,010	-1,18	0,238
ANSM₁₀₀						
Lp-PLA ₂	0,014	0,947	0,009	0,964	0,02	0,984
PCR	-0,035	0,867	0,321	0,102	-1,26	0,207
IL-6	-0,089	0,664	0,370	0,058	-1,64	0,101

PCR: Proteína C-Reativa; IL-6: interleucina-6; Lp-PLA₂: fosfolipase A₂ associada à lipoproteína; ANSM: atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto; ANSM₁₀₀: atividade nervosa simpática muscular corrigida para a frequência cardíaca.

4.5.2 Correlação entre atividade simpática e marcadores inflamatórios de acordo com o sexo dos pacientes

Na análise dos dados por sexo, as mulheres apresentaram valores de Lp-PLA₂ significativamente menores do que os homens em todas as fases do estudo. Não houve diferenças entre os sexos em relação aos demais marcadores inflamatórios, PCR e IL-6. A atividade simpática nervosa muscular também não diferiu significativamente entre homens e mulheres em nenhuma das fases do estudo. (**Tabela 12**)

Na **Tabela 13** estão os resultados das análises de correlação entre atividade simpática (utilizando ANSM₁₀₀) e marcadores inflamatórios estratificados pelo gênero, e a comparação de seus coeficientes (r) pela técnica de transformação-Z de Fischer. Como na análise global, não houve correlação significativa entre atividade simpática e marcadores inflamatórios quando analisados por sexo em nenhuma fase do estudo, à exceção da correlação isolada entre IL-6 e ANSM₁₀₀ aos 3 meses em homens (r=0,541; p=0,014).

Humberto Graner Mor..., 20/9/2015 11:50
Deleted: associação

Tabela 12. Comparação dos marcadores inflamatórios e atividade simpática entre os sexos.

	MASCULINO	FEMININO	p
Internação			
Lp-PLA ₂	197,0±48,9	138,3±38,3	0,001
PCR(log)	7,5±1,2	7,2±1,1	0,547
IL-6(log)	1,8±0,7	1,9±0,9	0,922
ANSM	42,8±13,8	37,1±9,3	0,217
ANSM ₁₀₀	65,7±20,0	57,2±15,2	0,212
1 mês			
Lp-PLA ₂	168,8±40,5	120,1±38,3	0,010
PCR(log)	5,2±1,2	4,2±0,9	0,054
IL-6(log)	1,1±0,7	1,4±1,4	0,549
ANSM	36,5±8,4	35,5±9,5	0,788
ANSM ₁₀₀	64,0±14,3	64,2±15,0	0,973
3 meses			
Lp-PLA ₂	165,9±38,8	119,5±20,6	0,006
PCR(log)	4,8±1,1	5,0±1,4	0,769
IL-6(log)	0,9±0,5	1,2±1,0	0,401
ANSM	31,2±11,1	33,1±10,8	0,694
ANSM ₁₀₀	57,1±18,3	59,2±18,5	0,799
6 meses			
Lp-PLA ₂	178,9±42,4	117,6±27,4	0,001
PCR(log)	4,6±0,9	4,7±0,8	0,974
IL-6(log)	0,8±0,5	0,8±0,5	0,783
ANSM	32,0±14,6	33,8±9,9	0,755
ANSM ₁₀₀	56,8±20,7	61,9±20,0	0,566

PCR: Proteína C-Reativa; IL-6: interleucina-6; Lp-PLA₂: fosfolipase A₂ associada à lipoproteína; ANSM: atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto; ANSM₁₀₀: atividade nervosa simpática muscular corrigida para a frequência cardíaca.

Tabela 13. Correlação entre ANSM₁₀₀ e marcadores inflamatórios por sexo.

	MASCULINO		FEMININO		COMPARAÇÃO	
	r	p	r	p	Z-score	p
Internação						
Lp-PLA ₂	-0,086	0,590	0,148	0,684	-3,52	<0,001
PCR	0,094	0,547	0,343	0,332	-0,64	0,522
IL-6	0,162	0,299	0,451	0,190	-0,79	0,429
1 mês						
Lp-PLA ₂	-0,231	0,212	-0,751	0,085	1,22	0,222
PCR	-0,265	0,149	0,664	0,150	-1,76	0,078
IL-6	-0,044	0,816	-0,482	0,333	0,79	0,429
3 meses						
Lp-PLA ₂	0,295	0,207	-0,452	0,309	1,42	0,155
PCR	0,001	0,999	0,461	0,297	-0,90	0,368
IL-6	0,541	0,014	0,300	0,513	0,53	0,596
6 meses						
Lp-PLA ₂	0,177	0,386	-0,154	0,742	0,62	0,535
PCR	-0,025	0,902	-0,190	0,684	0,31	0,756
IL-6	0,323	0,108	0,314	0,491	0,02	0,984

PCR: Proteína C-Reativa; IL-6: interleucina-6; Lp-PLA₂: fosfolipase A₂ associada à lipoproteína.

4.5.3 Correlação da fração de ejeção com a atividade nervosa simpática muscular e com marcadores inflamatórios

Nenhum dos pacientes avaliados tinha história de insuficiência cardíaca, e embora alguns tenham apresentado FEVE reduzida após o evento isquêmico agudo, todos permaneceram assintomáticos em classe funcional I (*New York Heart Association*) durante o seguimento.

A FEVE foi aferida em dois momentos, na fase hospitalar e aos 6 meses. Não houve diferença significativa entre essas duas medidas ($52,8 \pm 9,9\%$ e $52,0 \pm 9,7\%$, respectivamente; $p=0,505$) (**Figura 13**). Em todas as fases houve correlação inversa entre FEVE e atividade simpática, não significativa na fase inicial das SIMI, mas progressivamente maior ao longo do tempo. Aos 6 meses, observa-se correlação significativa e inversa entre FEVE e atividade simpática, principalmente tendo como parâmetro o ecocardiograma realizado durante a internação ($r= -0,606$ para ANSM, $p<0,001$; e $r= -0,521$ para ANSM₁₀₀, $p=0,002$) (**Tabela 14**).

Humberto Graner Mor..., 20/9/2015 11:50
Deleted: associação

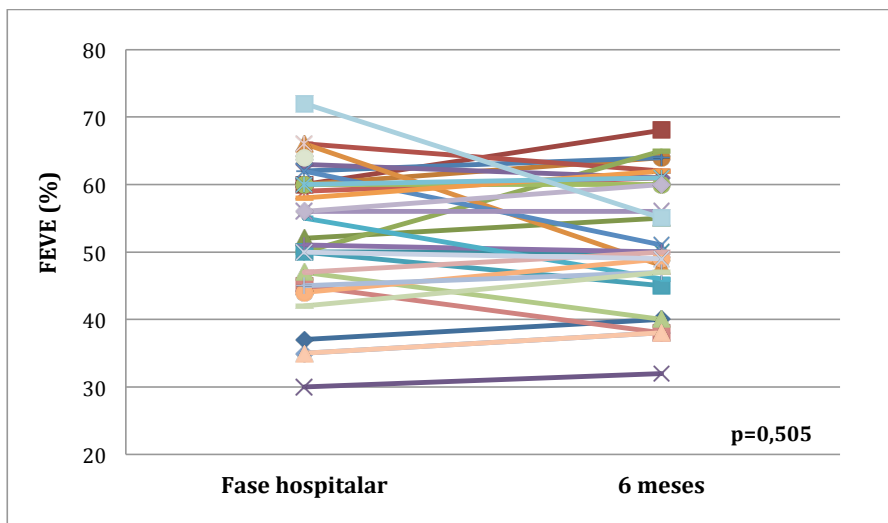


Figura 13. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) aferida pela técnica de Simpson na fase hospitalar e no seguimento de 6 meses.

Tabela 14. Correlação entre atividade simpática e FEVE aferida na fase hospitalar e aos 6 meses.

Fase hospitalar	Aferição da FEVE			
	Fase hospitalar		6 meses	
	r	p	r	p
ANSM	-0,213	0,212	-0,375	0,035
ANSM ₁₀₀	-0,003	0,987	-0,228	0,210
1 mês				
ANSM	-0,242	0,183	-0,559	0,002
ANSM ₁₀₀	-0,091	0,622	-0,365	0,051
3 meses				
ANSM	-0,691	<0,001	-0,410	0,037
ANSM ₁₀₀	-0,606	0,001	-0,361	0,070
6 meses				
ANSM	-0,606	<0,001	-0,513	0,004
ANSM ₁₀₀	-0,521	0,002	-0,438	0,016

ANSM: atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto;
 ANSM₁₀₀: atividade nervosa simpática muscular corrigida para a frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

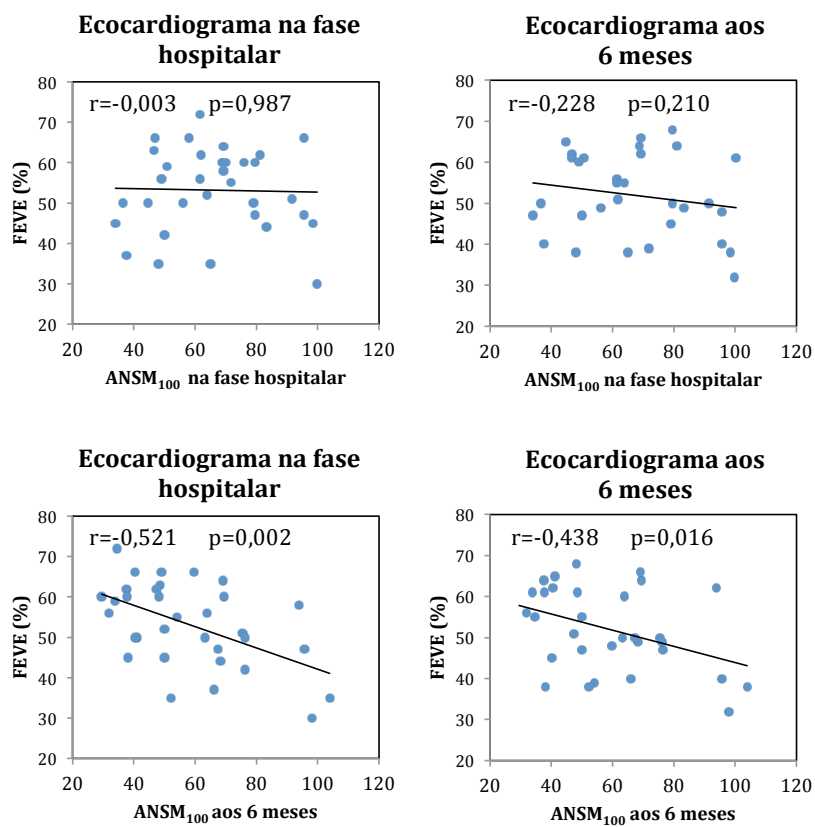


Figura 14. Análises de Regressão Linear entre FEVE e ANSM₁₀₀ na fase hospitalar e aos 6 meses de seguimento.

Tabela 15. Correlação entre atividade inflamatória e FEVE aferida na fase hospitalar e aos 6 meses.

Aferição da FEVE				
	Fase hospitalar		6 meses	
Fase hospitalar	r	p	r	p
PCR	0,034	0,842	0,130	0,472
IL-6	0,079	0,648	-0,046	0,800
Lp-PLA ₂	-0,204	0,232	-0,205	0,252
1 mês				
PCR	-0,040	0,826	-0,164	0,385
IL-6	-0,126	0,492	-0,141	0,457
Lp-PLA ₂	-0,291	0,106	-0,189	0,318
3 meses				
PCR	0,157	0,406	0,218	0,256
IL-6	-0,230	0,229	-0,065	0,743
Lp-PLA ₂	-0,018	0,925	0,096	0,626
6 meses				
PCR	-0,025	0,884	-0,230	0,197
IL-6	-0,209	0,221	-0,300	0,090
Lp-PLA ₂	-0,137	0,427	-0,076	0,675

Legenda: PCR: Proteína C-Reativa; IL-6: interleucina-6; Lp-PLA₂: fosfolipase A₂ associada à lipoproteína; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

5.1. Objetivo Primário: Correlação entre atividade simpática e marcadores inflamatórios

Do que seja do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo na literatura médica, que [analisou em pacientes com SIMI eventuais correlações entre atividade simpática, avaliada por meio de técnica de medida direta, e marcadores inflamatórios.](#)

Como esperado, tanto a atividade nervosa simpática muscular como os níveis séricos dos marcadores inflamatórios estavam elevados na fase aguda da SIMI, e diminuíram [de forma significativa](#) ao longo do período analisado de até 6 meses. Apesar da hipótese de que poderia haver [correlação](#) positiva entre a hiperatividade simpática e maior estado inflamatório em pacientes com SIMI não complicada, essa correlação não foi encontrada no presente material.

Por outro lado, na fase aguda, quanto maior o nível sérico de CKMB (pico), maior a atividade simpática, ao passo que na fase crônica, a hiperatividade simpática esteve fortemente associada a menores índices de fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Os resultados da avaliação da ANSM estão de acordo com os achados anteriores de Graham (58,59) e de Martinez (61), com uma maior atividade simpática na fase aguda da SIMI, e atenuação de seus valores ao longo do seguimento. Em todos esses estudos, a ANSM permaneceu elevada por até

3 meses após o evento coronariano agudo, diminuindo significativamente aos 6 meses após a internação. O comportamento laboratorial da PCR-us e IL-6 também se assemelham aos achados de Mouco (16), com valores caracteristicamente maiores durante a fase aguda das SIMI e tendência à normalização durante o seguimento. Assim como no estudo PROVE-IT TIMI 22, os valores de Lp-PLA2 foram igualmente maiores na fase precoce das SIMI, com redução significativa de seus valores aos 30 dias após o evento (38).

No entanto, apesar de tanto a ANSM quanto os marcadores inflamatórios estarem elevados na fase aguda das SIMI e atenuados na fase crônica da doença arterial coronária, não se observou qualquer correlação significativa entre ambas variáveis no presente estudo.

Algumas explicações para os achados poderiam ser aventadas: primeiro, a questão da temporalidade da ativação simpática e inflamatória na doença coronária aguda. Existem evidências robustas de que a atividade inflamatória vascular está relacionada à aterotrombose e provavelmente não só antecede a apresentação clínica das SIMI, como também é exacerbada por esta. A inflamação está implicada tanto na formação da placa aterosclerótica como na instabilização e ruptura da mesma e, portanto, antecede e está diretamente implicada com o mecanismo da aterotrombose, como referido previamente (3,8). Há algum tempo esse conhecimento tem sido trasladado para o uso de biomarcadores de atividade inflamatória como preditores de eventos cardiovasculares, indicando que aquela antecede a estes. De fato, diferentes estudos têm mostrado associação significativa entre níveis séricos

cronicamente elevados de marcadores inflamatórios e prevalência de doença aterosclerótica subjacente (11,23,37), risco mais elevado de eventos cardiovasculares recorrentes em pacientes com doença estabelecida (19,20,27,29,38), e aumento na probabilidade de um primeiro evento cardiovascular em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose (11,28,90). Ainda que o IAM possa ativar e amplificar esta resposta inflamatória (91), aparentemente há um substrato inflamatório que confere vulnerabilidade à placa que ainda irá se romper.

Por outro lado, a hiperatividade simpática também está intimamente relacionada a doenças cardiovasculares como hipertensão e insuficiência cardíaca, além das SIMI. Particularmente nestas, estudos da década de 70 já apontavam a ativação do SNA simpático após um episódio agudo de isquemia miocárdica, como possível mecanismo compensatório para manter o débito cardíaco e a hemodinâmica periférica diante de um miocárdio atordoado com disfunção ventricular aguda (92,93). Esses mecanismos compensatórios, inicialmente necessários, quando persistentes estão associados a maior risco de lesão de órgão-alvo, desenvolvimento de insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita (94).

Assim como em estudos anteriores, a atividade simpática foi aferida após o evento agudo coronariano e, possivelmente, foi exacerbada por este, não sendo portanto causadora do mesmo. De fato, estudos em modelos animais mostraram que a atividade simpática aumenta cerca de 1 hora após a indução de isquemia aguda, e se mantém elevada por até 7 dias após o IAM (95). Em humanos, estudos utilizando ANSM evidenciaram que a atividade

simpática em pacientes com doença arterial crônica não difere de pacientes saudáveis ou daqueles com dor torácica não isquêmica (58,59). Na mesma linha, publicação relativamente recente, utilizando medidas repetidas de VFC, demonstrou atividade autonômica estável e reproduzível em pacientes com DAC crônica, mas que se alteravam para um predomínio simpático logo após um evento coronariano agudo (96).

Assim sendo, essas diferenças temporais entre atividade simpática e inflamação no *continuum* aterosclerótico e aterotrombótico poderiam explicar a falta de correlação significativa entre ANSM e marcadores inflamatórios no presente estudo.

Segundo, existem evidências de que o SNC e o sistema imune se comunicam bilateralmente: de modo aferente, por meio de neurônios nociceptivos e citocinas secretadas por células imunes presentes nos tecidos inflamados; e de modo eferente via SNA, principalmente simpático e neuroendócrino (97-99). Especificamente sobre esta via eferente, de que maneira e em que grau processos inflamatórios são modulados pelo SNA simpático ainda são questões em aberto. Essa interação é complexa, e envolve vários aspectos (100): (1) a organização celular, anatômica e fisiológica do SNA e do sistema imune (tecidos linfoides); (2) a modulação dos processos celulares no tecido linfoide pela inervação simpática; (3) a modulação da inflamação nos tecidos pela inervação simpática; (4) a diferença entre os efeitos locais e sistêmicos da modulação pelo SNA simpático; (5) a modulação da inflamação aguda e crônica atividade

simpática e conseqüentemente a distinção entre o fisiológico e o patológico; e (6) efeitos pró e anti-inflamatórios do SNA simpático.

Modelos experimentais, tem apontado para uma participação importante do nervo vago em diminuir a resposta inflamatória com características de neuroimunomodulação (101,102). De acordo com a teoria do "reflexo inflamatório", a resposta inflamatória local induzida pela isquemia miocárdica ativaria sinais aferentes via núcleo do trato solitário, com conseqüente ativação do nervo vago e sua resposta eferente, que por sua vez inibiria a síntese de citocinas via anti-inflamatória colinérgica (103). No entanto, o que se observa após uma SIMI é uma hiperatividade simpática e uma atividade vagal reduzida, o que sugere que o desequilíbrio autonômico cardiovascular após um evento isquêmico agudo pode inibir o "reflexo inflamatório" por diminuir a ação da via anti-inflamatória colinérgica. Assim, ainda que o SNA e a atividade imunoinflamatória possam interagir e compartilhar vias fisiológicas em comum, a isquemia miocárdica seria um fator que prejudica esta interação, fazendo com que a inflamação relacionada à aterosclerose e à injúria miocárdica, e a hiperativação simpática sigam vias independentes no caso das SIMI.

Recentemente, Dutta (71) apresentaram novas evidências relacionadas à relação entre SNA e inflamação nas SIMI, por meio da mobilização de células progenitoras. Experimentalmente, esses autores demonstraram que o IAM ativa o sistema nervoso simpático e este causa a liberação de células progenitoras da medula óssea. Essas células são hospedadas pelo baço, amplificando a mielopoiese extramedular e a inflamação em placas

ateroscleróticas já existentes, e aumentando assim seu tamanho e instabilidade (71). Isso mantém como plausível a hipótese de que o SNA e a inflamação podem estar relacionadas no contexto das SIMI, mas por vias fisiológicas distintas, ao envolver células tronco e vias de sinalização distintas daquelas tradicionalmente conhecidas e aferidas por meio de biomarcadores clássicos.

Como este não é um estudo mecanístico, nossos resultados não contradizem as evidências dessa interação entre o SNA simpático e atividade inflamatória, mas sim, especificamente nos pacientes com SIMI, essa interação pode estar sujeita a respostas fisiopatológicas complexas de modo que tanto a ativação simpática quanto inflamatória ocorram em amplitudes variadas.

5.2. Análises exploratórias

Como referido previamente, sugere-se que a ativação simpática exacerbada seja consequência do evento isquêmico agudo, não causadora do mesmo. A correlação positiva e significativa entre ANSM e CKMB encontrada corrobora a hipótese de que a isquemia miocárdica aguda, a lesão muscular subsequente e a necrose celular, hiperativam a atividade simpática. É sabido que o valor de pico da CKMB massa se correlaciona com tamanho do IAM melhor do que a troponina obtida nas primeiras 24h de evolução do quadro (84,85). Por conseguinte, nossos dados permitem inferir que quanto maior a área miocárdica necrosada, maior a ativação simpática

subsequente. Embora não hajam dados precedentes na literatura da relação entre ANSM e CKMB, estudos prévios com pacientes com SIMI já poderiam sugerir isso, ao demonstrarem que a hiperativação simpática que se segue ao evento isquêmico agudo é mais atenuado em pacientes com angina instável do que naqueles com IAM (59).

Diante de uma injúria miocárdica aguda, a ativação do SNA ocorre como resposta adaptativa. A insuficiência cardíaca que pode se suceder após uma lesão miocárdica é caracterizada por hiperativação simpática e resposta anormal do sistema nervoso parassimpático, e essa hiperatividade do SNA se relaciona a pior prognóstico (104).

No estudo pioneiro que avaliou ANSM em pacientes com IAM, Graham observaram correlação inversa significativa entre FEVE e ANSM ($r=-0,65$; $P=0,02$) na fase aguda, mas os autores não realizaram avaliações subsequentes (58). No presente estudo, não foram encontradas correlações significativas entre atividade simpática e FEVE durante a avaliação hospitalar, mas tal correlação foi observada na avaliação tardia, aos 6 meses de seguimento. Por outro lado, demonstrou-se que a FEVE aferida na fase hospitalar foi boa preditora da ANSM na fase crônica, estando as variáveis inversamente relacionadas, tanto aos 3 quanto aos 6 meses de seguimento. Em modelos experimentais de insuficiência cardíaca, a hiperatividade simpática pode ser notada desde o início da instalação disfunção ventricular esquerda (105). Agudamente, a injúria miocárdica levando à disfunção ventricular diminui o débito cardíaco, acarretando atenuação dos reflexos cardiovasculares simpáticos inibitórios e aumento dos reflexos

cardiovasculares simpáticos excitatórios, que se associa com hiperatividade simpática (104). A ativação dos receptores β -adrenérgicos resulta em aumento da frequência e da contratilidade cardíaca, compensando o débito cardíaco. De fato, tanto a atividade simpática quanto a FC observadas foram significativamente maiores na fase hospitalar, quando comparada à fase crônica. Apesar da disfunção ventricular aguda, nenhum dos pacientes incluídos tinham sintomas de insuficiência cardíaca por ocasião da aferição da ANSM. Por outro lado, a própria isquemia miocárdica e o infarto têm o potencial de exercerem um efeito agudo no fluxo simpático, que pode ser tanto aditivo quando independente da magnitude da disfunção sistólica (106). Assim, embora fenômenos fisiopatologicamente interligados, tanto o IAM quanto a disfunção sistólica, possuem efeitos concomitantes e paralelos na ativação simpática, o que, além do uso de betabloqueadores e inibidores do sistema renina-angiotensina, pode ter mascarado possível correlação entre FEVE e ANSM na fase aguda.

De outra forma, não só a FEVE esteve inversamente associada à ANSM aos 6 meses, como a função ventricular esquerda aferida ainda na fase hospitalar foi preditora de maior atividade simpática na fase crônica, a despeito do uso das mesmas medicações que modulam a hiperatividade neuro-humoral na insuficiência cardíaca, em todas as fases analisadas. Passada a fase aguda da injúria miocárdica isquêmica, com a importante redução da ANSM ao longo do seguimento, aparentemente passam a predominar outros estímulos para a manutenção de maior atividade simpática aos 6 meses pós-evento coronariano agudo. De fato, a disfunção sistólica presente, mesmo na ausência de sintomas, induz à exposição prolongada do

coração a concentrações elevadas de catecolaminas liberadas pelos terminais nervosos simpáticos (107), resultando em aumento crônico do tônus simpático, que por sua vez se associa a alterações estruturais e funcionais progressivas (104).

Alguns medicamentos comumente utilizados nas SIMI poderiam potencialmente influenciar os resultados obtidos em relação à atividade simpática. Na presente casuística, 86,8% dos pacientes utilizavam betabloqueadores por ocasião das avaliações, 81,1% tomavam algum inibidor do sistema renina-angiotensina, 92,5% usavam estatinas. A aderência a estas medicações permaneceu estável ao longo do seguimento. Mesmo com uma possível influência desses fármacos sobre o SNA, como já elucidado por Graham (58,59), o uso dessas medicações não parecem interferir na hiperatividade simpática pós-IAM, principalmente pela persistência dessa mesmo após 3 meses de terapia crônica contínua. De maneira análoga, também não há evidências de que o uso dessas medicações possa ter atenuado alguma correlação entre a ANSM e atividade inflamatória.

Diferentes análises de sub-grupos foram desenvolvidas no presente estudo: em pacientes com SIMI sem supra de ST correlações positivas, embora fracas, foram observadas entre ANSM e PCR-us, e entre ANSM e IL-6; tais correlações não foram observadas nos pacientes com SIMI com SIMI Graham já haviam apontado para possível diferença na ativação simpática pós-SIMI em relação ao tipo desta, demonstrando diferença significativa entre a ANSM de pacientes com infarto agudo do miocárdio e aqueles com angina

instável (59). De certa forma, o achado de que os valores de CK-MB se correlacionaram independente e significativamente com a ANSM corrobora o estudo de Graham e pode explicar a diferença encontrada entre AI e IAM por estes autores. Contudo, no presente estudo, o número de pacientes incluídos com angina instável foi muito baixo, o que poderia explicar a ausência de diferenças encontradas na ANSM.

Em relação ao sexo, sabe-se que a incidência de SIMI é maior em homens que em mulheres, embora estas possam apresentar pior prognóstico diante de um IAM em relação àqueles – nessa eventualidade, especula-se que diferenças em relação à ativação simpática possa ser um dos fatores envolvidos. Embora estudos prévios tenham apontado para diferenças entre os sexos em indivíduos saudáveis, no que se refere à ANSM (60,108), nossos achados estão de acordo com aqueles de Hogarth (60) que, analisando pacientes com IAM, também não encontraram diferenças significativas na atividade simpática entre homens e mulheres. O fato das mulheres possuírem níveis notadamente mais baixos de Lp-PLA₂ do que os homens, encontrado no presente material, também foi demonstrado por outros, não se constituindo portanto num achado inesperado (42,43). Também não se observou, no presente estudo, correlação significativa entre as atividades simpática e inflamatória em homens e mulheres separadamente, à exceção de uma correlação positiva entre IL-6 e ANSM₁₀₀ nos homens no 3^o mês de avaliação, o que, sendo um achado isolado e dados os resultados gerais, aponta para provável acaso.

Como limitação para esta sub-análise envolvendo os sexos, cita-se o baixo número de mulheres recrutados no estudo.

5.3. Limitações do estudo

Por questões metodológicas, as medidas dos marcadores inflamatórios foram realizadas por ocasião da avaliação da ANSM, não sendo considerado assim a maior medida, ou o valor de pico destes marcadores de fase aguda. Em pacientes com IAM, o valores de pico da PCR-us, por exemplo, estiveram mais associadas a desfechos clínicos adversos do que o valor de admissão ou alta hospitalar (109). No entanto, como são respostas fisiológicas dinâmicas, optou-se pela aferição concomitante tanto da ANSM quanto dos marcadores inflamatórios, para melhor avaliação de possíveis correlações entre ambas variáveis.

Uma outra limitação a ser apontada seria a “perda” de 19 (35%) pacientes inicialmente incluídos, embora o número final daqueles que realizaram todo o acompanhamento do protocolo tenha atingido a meta amostral calculada. A maioria daqueles que abandonaram o estudo o fizeram por razões pessoais, retirando o termo de consentimento – essa decisão se relacionou fundamentalmente ao desconforto do exame de microneurografia, mas infelizmente essa informação não foi pesquisado de forma ativa. Esse é um problema ainda a ser resolvido em estudos longitudinais utilizando a microneurografia com medidas repetidas. No trabalho de Graham , houve uma perda de 5 pacientes (27,7%) dos 18 inicialmente incluídos com diagnóstico de IAM (58). O mesmo autor relatou uma perda de 30% em outro

estudo em pacientes com SIMI (59). Em nossa instituição, Martinez relatou perda de 46% dos pacientes com diagnóstico de SIMI inicialmente incluídos, ou 33,3% dos pacientes efetivamente randomizados (110). Importante ressaltar que não houve diferenças nas características basais e intra-hospitalares entre os indivíduos excluídos e aqueles que completaram todas as fases do protocolo.

6. CONCLUSÕES

1. Não houve correlação signicativa entre as atividades simpática e inflamatória, tanto na fase inicial das SIMI, quanto no seguimento de até 6 meses.
2. A atividade nervosa simpática muscular encontra-se aumentada na fase aguda das SIMI, e diminui significativamente nos meses subsequentes.
3. De forma similar, os níveis séricos de PCR, IL-6 e Lp-PLA2 se mostram elevados na fase inicial das SIMI, e diminuem significativamente nos meses subsequentes.
4. A atividade nervosa simpática muscular inicialmente avaliada se correlacionou de forma significativa e independente com maiores níveis de CKMB durante a fase aguda, e com menores percentuais de fração de ejeção do ventrículo esquerdo obtida durante a fase crônica.

Referências

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2–e220.
2. Teich V, Araújo DV. Estimativa de Custo da Síndrome Coronariana Aguda no Brasil. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(2):85–94.
3. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(21):2004–13.
4. Maroo A, Topol EJ. The early history and development of thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost*. 2004;2(11):1867–70.
5. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129–38.
6. Sechszehnte Vorlesung. Die Cellularpathologie. A. Hirschwald; 1858. pp. 309–29.
7. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*. 1986;6(2):131–8.
8. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2045–51.
9. Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(1):15–26.
10. Calabró P, Willerson JT, Yeh ETH. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*. 2003;108(16):1930–2.
11. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132–40.
12. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(1):20–8.
13. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM,

- Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21):2195–207.
14. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(7):417–24.
 15. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest*. 1978;61(2):235–42.
 16. Mouco OMCC, Nicolau JC, Souza TDRE, Maia LN, Ramires JAF. [Inflammatory markers of atherosclerotic plaque stabilization after acute coronary event—temporal trends]. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(1):28–36.
 17. Sechszehnte Vorlesung. Die Cellularpathologie. A. Hirschwald; 1858. pp. 309–29.
 18. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89(9):763–71.
 19. Morrow DA, Morrow DA, Rifai N, Rifai N, Antman EM, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7):1460–5.
 20. Heeschen C, Heeschen C, Heeschen C, Hamm CW, Hamm CW, Hamm CW, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1535–42.
 21. Tommasi S, Tommasi S, Carluccio E, Carluccio E, Bentivoglio M, Bentivoglio M, et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1999;83(12):1595–9.
 22. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of Myocardial Damage and Inflammation in Relation to Long-Term Mortality in Unstable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(16):1139–47.
 23. Rattazzi M, Rattazzi M, Rattazzi M, Puato M, Puato M, Puato M, et al. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? *J Hypertens*. 2003;21(10):1787–803.

24. Rus HG, Rus HG, Vlaicu R, Vlaicu R, Niculescu F, Niculescu F. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. *Atherosclerosis*. 1996;127(2):263–71.
25. Biasucci LM, Biasucci LM, Liuzzo G, Liuzzo G, Fantuzzi G, Fantuzzi G, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*. 1999;99(16):2079–84.
26. Theroux P, Armstrong PW, Mahaffey KW, Hochman JS, Malloy KJ, Rollins S, et al. Prognostic significance of blood markers of inflammation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty and effects of pexelizumab, a C5 inhibitor: a substudy of the COMMA trial. *Eur Heart J*. 2005;26(19):1964–70.
27. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA*. 2001;286(17):2107–13.
28. Ridker PM, Ridker PM, Rifai N, Rifai N, Stampfer MJ, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101(15):1767–72.
29. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med*. 2008;5(4):e78.
30. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *The Lancet*. 2012;379(9822):1205–13.
31. The Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *The Lancet*. 2012;379(9822):1214–24.
32. Häkkinen T, Häkkinen T, Luoma JS, Luoma JS, Hiltunen MO, Hiltunen MO, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macrophages in human and rabbit atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(12):2909–17.
33. Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, Holmes SD, Chamberlain P, Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-

- activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*. Elsevier; 2000;150(2):413–9.
34. Iribarren C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular risk: state of the evidence and future directions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(1):5–6.
 35. Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, Prasad A, Mathew V, Lerman LO, et al. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2007;115(21):2715–21.
 36. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, Ladich E, Kutys R, Makuria AT, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(11):2523–9.
 37. Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, Orfei L, Watson S, Di Angelantonio E, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9725):1536–44.
 38. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, McCabe CH, Cannon CP, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial. *Circulation*. 2006;113(14):1745–52.
 39. Gerber Y, McConnell JP, Jaffe AS, Weston SA, Killian JM, Roger VL. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and prognosis after myocardial infarction in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(11):2517–22.
 40. Ferguson JF, Hinkle CC, Mehta NN, Bagheri R, DerOhannessian SL, Shah R, et al. Translational Studies of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Inflammation and Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(8):764–72.
 41. Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, Elesber AA, Meyer JG, Berger PB. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up. *Eur Heart J*. 2005;26(2):137–44.
 42. Satoh K, Imaizumi T, Yoshida H, Kawamura Y, Takamatsu S, Takamatsu M, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase in plasma lipoproteins of healthy men and women. *Clin Chim Acta*.

- 1991;202(1-2):95–103.
43. Kosaka T, Yamaguchi M, Miyanaga K, Mizuno K. Serum platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) activity in more than 3000 healthy Japanese. *Clin Chim Acta*. 2001;312(1-2):179–83.
 44. Wilensky RL, Shi Y, Mohler ER, Hamamdzic D, Burgert ME, Li J, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development. *Nat Med*. 2008;14(10):1059–66.
 45. White H, Held C, Stewart R, Watson D, Harrington R, Budaj A, et al. Study design and rationale for the clinical outcomes of the STABILITY Trial (STabilization of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapLadib TherapY) comparing darapladib versus placebo in patients with coronary heart disease. *Am Heart J*. 2010;160(4):655–61.
 46. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Serruys P, Steg PG, Hochman J, et al. Study design and rationale for the Stabilization of pLaques using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SOLID-TIMI 52) trial in patients after an acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;162(4):613–619.e1.
 47. The STABILITY Investigators. Darapladib for Preventing Ischemic Events in Stable Coronary Heart Disease. *New England Journal of Medicine*. 2014.
 48. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Steen DP, Lukas MA, Tarka E, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1006–15.
 49. Forrsmann O, Hansson G, Jensen C. The adrenal function in coronary thrombosis. *Acta Med Scand*. 1952;142(6):441–9.
 50. Webb SW, Adgey AAJ, Pantridge JF. Autonomic Disturbance at Onset of Acute Myocardial Infarction. *BMJ*. 1972;3(5818):89–92.
 51. McAlpine HM, Cobbe SM. Neuroendocrine changes in acute myocardial infarction. *Am J Med*. 1988;84(3A):61–6.
 52. Farrell TG, Paul V, Cripps TR, Malik M, Bennett ED, Ward D, et al. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1991;83(3):945–52.
 53. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *The Lancet*. 1998;351(9101):1692–4.
 54. Sigurdsson A, Held P, Swedberg K. Short- and long-term

- neurohormonal activation following acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1993;126(5):1068–75.
55. Vaishnav S, Stevenson R, Marchant B, Lagi K, Ranjadayalan K, Timmis AD. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. *Am J Cardiol.* 1994;73(9):653–7.
 56. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256–62.
 57. Notarius CF, Butler GC, Ando S-I, Pollard M, Senn BL, Floras JS. Dissociation between microneurographic and heart rate variability estimates of sympathetic tone in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Sci.* 1999;96(6):557–65.
 58. Graham LN, Smith PA, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DASG. Time course of sympathetic neural hyperactivity after uncomplicated acute myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106(7):793–7.
 59. Graham LN, Smith PA, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DA. Sympathetic neural hyperactivity and its normalization following unstable angina and acute myocardial infarction. *Clin Sci.* 2004;106(6):605–11.
 60. Hogarth AJ, Graham LN, Mary DASG, Greenwood JP. Gender differences in sympathetic neural activation following uncomplicated acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2009;30(14):1764–70.
 61. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LDNJ, Alves MJNN, et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension.* 2011;58(6):1049–56.
 62. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 2000;52(4):595–638.
 63. Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science.* 1986;233(4764):652–4.
 64. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun.* 2007;21(6):736–45.
 65. Chowdhary S, Vaile JC, Fletcher J, Ross HF, Coote JH, Townend JN. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension.* 2000;36(2):264–9.

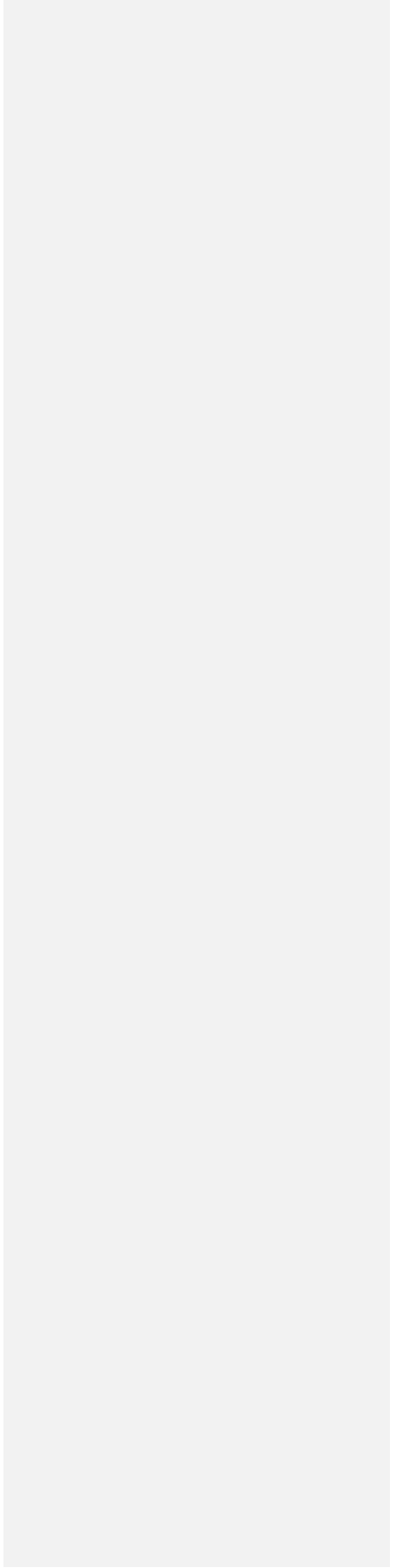
66. Bernstein IM, Damron D, Schonberg AL, Sallam RM, Shapiro R. The relationship of plasma volume, sympathetic tone, and proinflammatory cytokines in young healthy nonpregnant women. *Reprod Sci.* 2009;16(10):980–5.
67. Koopman FA, Stoof SP, Straub RH, Van Maanen MA, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. Restoring the balance of the autonomic nervous system as an innovative approach to the treatment of rheumatoid arthritis. *Mol Med.* 2011;17(9-10):937–48.
68. Straub RH, Wiest R, Strauch UG, Härle P, Schölmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut.* 2006;55(11):1640–9.
69. Récalde A, Richart A, Guérin C, Cochain C, Zouggari Y, Yin KHW, et al. Sympathetic nervous system regulates bone marrow-derived cell egress through endothelial nitric oxide synthase activation: role in postischemic tissue remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(3):643–53.
70. Katayama Y, Battista M, Kao W-M, Hidalgo A, Peired AJ, Thomas SA, et al. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. *Cell.* 2006;124(2):407–21.
71. Dutta P, Courties G, Wei Y, Leuschner F, Gorbato R, Robbins CS, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature.* 2012;487(7407):325–9.
72. Haarala A, Kähönen M, Eklund C, Jylhävä J, Koskinen T, Taittonen L, et al. Heart rate variability is independently associated with C-reactive protein but not with Serum amyloid A. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(9):951–7.
73. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J.* 2004;25(5):363–70.
74. Känel von R, Carney RM, Zhao S, Whooley MA. Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Clin Res Cardiol.* 2010;100(3):241–7.
75. Madsen T, Christensen JH, Toft E, Schmidt EB. C-Reactive Protein Is Associated with Heart Rate Variability. *Ann Noninv Electrocard.* 2007;12(3):216–22.
76. Psychari SN, Apostolou TS, Iliodromitis EK, Kourakos P, Liakos G,

- Kremastinos DT. Inverse relation of C-reactive protein levels to heart rate variability in patients after acute myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol.* 2007;48(2):64–71.
77. Hamaad A, Sosin M, Blann AD, Patel J, Lip GYH, MacFadyen RJ. Markers of inflammation in acute coronary syndromes: association with increased heart rate and reductions in heart rate variability. *Clin Cardiol.* 2005;28(12):570–6.
78. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (rev ed). 2nd ed. New York: Academic Press; 1988.
79. *Rotinas nas Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis*. São Paulo: InCor - Instituto do Coração HCFMUSP; 2010.
80. John U, Hanke M, Rumpf H-J, Thyrian JR. Smoking status, cigarettes per day, and their relationship to overweight and obesity among former and current smokers in a national adult general population sample. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(10):1289–94.
81. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002. pp. 3143–421.
82. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88:2–19.
83. Chin CT, Wang TY, Li S, Wiviott SD, deLemos JA, Kontos MC, et al. Comparison of the prognostic value of peak creatine kinase-MB and troponin levels among patients with acute myocardial infarction: a report from the Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-get with the guidelines. *Clin Cardiol.* 2012;35(7):424–9.
84. Costa TN, Cassaro Strunz CM, Nicolau JC, Gutierrez PS. Comparison of MB fraction of creatine kinase mass and troponin I serum levels with necropsy findings in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101(3):311–4.
85. Nicolau JC, Furtado RHM. For patients with acute coronary syndrome, is initial measurement of troponin alone the best we have to offer? *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(6):432–3.
86. PLAC - Test for Lp-PLA2 [Internet]. [cited 2014 Jan 11]. Available from: <http://www.plactest.com>

87. Silva CES, Tasca R, Weitzel LH, Moisés VA, Ferreira LDC, Tavares GMP, et al. Normatização dos Equipamentos e Técnicas de Exame para Realização de Exames Ecocardiográficos. *Arq Bras Cardiol.* 2004;82(Suplemento II):10.
88. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation.* 1979;60(4):760–6.
89. Fisher RA. Frequency distribution of the values of the correlation coefficient in samples from an indefinitely large population. *Biometrika.* 1915.
90. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *New England Journal of Medicine.* 2004;351(25):2599–610.
91. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2002;53(1):31–47.
92. Mathes P, Gudbjarnason S. Changes in norepinephrine stores in the canine heart following experimental myocardial infarction. *Am Heart J.* 1971;81(2):211–9.
93. Karlsberg RP, Penkoske PA, Cryer PE, Corr PB, Roberts R. Rapid activation of the sympathetic nervous system following coronary artery occlusion: relationship to infarct size, site, and haemodynamic impact. *Cardiovasc Res.* 1979;13(9):523–31.
94. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(5):375–85.
95. Jardine DL, Charles CJ, Ashton RK, Bennett SI, Whitehead M, Frampton CM, et al. Increased cardiac sympathetic nerve activity following acute myocardial infarction in a sheep model. *J Physiol (Lond).* 2005;565(Pt 1):325–33.
96. Björkander I, Forslund L, Ericson M, Rehnqvist N, Hjemdahl P, Kahan T. Long-term stability of heart rate variability in chronic stable angina pectoris, and the impact of an acute myocardial infarction. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2009;29(3):201–8.
97. Jänig W. Sympathetic nervous system and inflammation: A conceptual view. *Auton Neurosci.* 2014.
98. Pongratz G, Straub RH. The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(6):504.

99. Jankowska EA, Ponikowski P, Piepoli MF, Banasiak W, Anker SD, Poole-Wilson PA. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure - pathophysiological links. *Cardiovasc Res*. 2006;70(3):434–45.
100. Jänig W. Autonomic nervous system and inflammation. *Auton Neurosci*. 2014;182:1–3.
101. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853–9.
102. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(6):418–28.
103. Rodrigues B, Lira FS, Consolim-Colombo FM, Rocha JA, Caperuto EC, De Angelis K, et al. Role of exercise training on autonomic changes and inflammatory profile induced by myocardial infarction. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:702473.
104. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747–62.
105. Stevens TL, Burnett JC, Kinoshita M, Matsuda Y, Redfield MM. A functional role for endogenous atrial natriuretic peptide in a canine model of early left ventricular dysfunction. *J Clin Invest*. 1995;95(3):1101–8.
106. Zipes DP. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation*. 1990;82(4):1095–105.
107. Post SR, Hammond HK, Insel PA. Beta-adrenergic receptors and receptor signaling in heart failure. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1999;39:343–60.
108. Ng AV, Callister R, Johnson DG, Seals DR. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension*. 1993;21(4):498–503.
109. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997;96(3):778–84.
110. Martinez DG. Efeito do treinamento físico no controle neurovascular em pacientes portadores de síndrome isquêmica miocárdica instável. [São Paulo, Brasil]: InCor - Instituto do Coração HCFMUSP; 2012. pp. 1–119.

Apêndice



Apêndice 1. Características de base e comparação entre os pacientes que concluíram o protocolo de estudo e aqueles excluídos.

	Grupo de estudo (n=34)	Grupo excluído (n=19)	p
Idade em anos*	51,7±7,0	49,9±8,0	0,420
Sexo Masculino (%)	79,4	84,2	0,669
Antecedentes Médicos (%)			
Hipertensão arterial	64,7	52,6	0,389
Diabetes mellitus	8,8	15,8	0,443
Dislipidemia	61,8	47,4	0,311
DAC prévia	20,6	15,8	0,669
Tabagismo atual	35,3	36,8	0,910
Ex-tabagismo	20,6	15,8	0,669
História Familiar para DAC	41,2	15,8	0,059
Diagnóstico de admissão (%)			
Angina Instável	5,9	21,1	0,259
IAM sem supra de ST	41,2	36,8	
IAM com supra de ST	52,9	42,1	
Tratamento (%)			
Angioplastia	88,2	100,0	0,120
Clínico	11,8	-	
Medicações de uso prévio (%)			
IECA/BRA	61,7	52,6	0,854
Tiazídico	26,4	11,4	0,524
Betabloqueador	32,4	47,4	0,279
Estatina	35,3	36,8	0,910
Ácido acetilsalicílico	32,4	36,8	0,741
Clopidogrel	18,9	18,7	0,968
Bloqueador dos canais de cálcio	5,9	5,3	0,925
Hipoglicemicantes orais	5,9	15,8	0,237
IMC (kg/m2)*	27,6±3,2	26,5±3,0	0,271
PA Sistólica (mmHg)*	126,6±13,6	122,2±16,2	0,339
PA Diastólica (mmHg)*	78,1±10,5	79,1±12,2	0,820
Frequência Cardíaca (bpm)*	76,3±9,3	75,1±8,9	0,456

DAC: doença arterial coronária; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina; IMC: índice de massa corpórea; PA: pressão arterial. *Média±Desvio Padrão

Apêndice 2. Características de base e comparação entre os pacientes que concluíram o protocolo de estudo e aqueles excluídos – avaliações complementares na fase hospitalar.

	Grupo de estudo (n=34)	Grupo excluído (n=19)	P
Cinecoronariografia			
Uniarterial (%)	76,5	63,2	0,584
Biarterial (%)	20,6	31,6	
Triarterial ou mais (%)	2,9	5,3	
Angioplastia (% pacientes)	88,2	100,0	0,120
Angioplastias por paciente*	1,14	1,21	0,623
Ecodopplercardiograma			
Fração de Ejeção* (%)	52,8±9,9	53,1±11,4	0,897
DDVE* (mm)	50,1±4,3	49,5±4,8	0,432
DSVE* (mm)	34,5±4,9	33,4±5,2	0,225
Colesterol Total* (mg/dL)	196,1±41,0	190,4±28,1	0,396
LDL-colesterol* (mg/dL)	132,0±37,9	132,4±40,4	0,960
HDL-colesterol* (mg/dL)	37,3±8,9	36,6±9,2	0,690
Triglicérides* (mg/dL)	147,8±85,5	132,2±58,5	0,326
CKMB massa* (valor máximo, ng/mL)**	86,2 (27,3; 212,2)	131,0 (7,2; 253,0)	0,731
Glicemia* (mg/dL)	109,8±27,8	107,5±17,8	0,683
Creatinina* (mg/dL)	0,95±0,13	0,99±0,15	0,665
Marcadores inflamatórios			
PCR** (mg/L)	17,7 (8,5; 40,1)	16,6 (6,75; 30,5)	0,656
IL-6** (ng/dL)	6,65 (4,4; 8,2)	5,10 (2,5; 10,4)	0,889
Lp-PLA ₂ * (mmol/min/dL)	191,4±54,2	175,3±47,8	0,286
ANSM* (disparos/min)	42,7±13,5	39,9±12,8	0,460
ANSM₁₀₀* (disparos/100 bpm)	66,9±19,4	59,8±19,1	0,233

DDVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; CKMB: creatinofosfoquinase-fração MB; PCR: Proteína C-Reativa; IL-6: interleucina-6; Lp-PLA₂: fosfolipase A₂ associada à lipoproteína; ANSM: atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto; ANSM₁₀₀: atividade nervosa simpática muscular corrigida para a frequência cardíaca. *Média±Desvio padrão; **Mediana (p25; p75)

Apêndice 3. Comparação entre marcadores inflamatórios e de necrose miocárdica na fase hospitalar de acordo com a história patológica pregressa.

	NÃO	SIM	p
Hipertensão Arterial			
CKMB	125,6±130,9	164,0±168,8	0,662
Lp-PLA ₂	176,3±63,2	191,6±44,0	0,153
PCR	29,1±49	32,7±34,5	0,136
IL-6	7,7±6,9	8,5±6,9	0,212
Diabetes Mellitus			
CKMB	149,4±153,5	143,8±179,4	0,594
Lp-PLA ₂	188,4±50,4	164,9±65,9	0,390
PCR	33,6±42,4	13,3±8,5	0,261
IL-6	8,4±7,2	6,3±2,5	0,888
Dislipidemia			
CKMB	163,8±147,4	137,3±161,6	0,222
Lp-PLA ₂	180,9±50,8	189,3±53,8	0,426
PCR	35,4±46,5	28,1±35,7	0,266
IL-6	7,9±6,2	8,3±7,4	0,829
DAC prévia			
CKMB	166,2±159,3	73,8±110,5	0,043
Lp-PLA ₂	186,7±52,7	181,6±52,6	0,981
PCR	32,9±43,8	24,3±21,3	0,946
IL-6	8,5±7,5	6,7±2,8	0,794
Tabagismo atual			
CKMB	118,4±132,1	203,2±179,6	0,068
Lp-PLA ₂	177,1±49,5	200,6±54,7	0,168
PCR	33,5±44,9	27,4±31,9	0,781
IL-6	8,0±6,5	8,5±7,5	0,649
Ex-tabagismo			
CKMB	143,2±154,0	173,0±163,8	0,495
Lp-PLA ₂	183,3±54,1	195,8±44,1	0,472
PCR	33,3±43,8	22,6±20,5	0,733
IL-6	8,2±7,4	8,0±4,1	0,426
História familiar positiva			
DAC			
CKMB	160,6±148,8	123,9±168,6	0,295
Lp-PLA ₂	179,4±54,5	198,8±45,7	0,238
PCR	32,0±37,4	29,9±47,5	0,469
IL-6	8,6±7,7	7,3±4,4	1,000

CKMB: creatinofosfoquinase fração MB; Lp-PLA₂: fosfolipase A₂ associada à lipoproteína; PCR: Proteína C-reativa; IL-6: interleucina-6; ANSM: atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto; ANSM₁₀₀: atividade nervosa simpática muscular corrigida para frequência cardíaca; DAC: doença arterial coronariana; DP: desvio padrão,

Apêndice 4. Comparação entre a avaliação da atividade simpática de acordo com a história patológica progressiva.

	Não		Sim		p
	Média	DP	Média	DP	
Hipertensão Arterial					
ANSM Internação	40,24	13,85	42,81	12,91	0,392
ANSM 1 mês	35,06	7,55	37,17	9,08	0,709
ANSM 3 meses	29,54	9,04	32,98	12,00	0,335
ANSM 6 meses	32,26	9,96	32,44	15,56	0,667
ANSM ₁₀₀ Internação	63,52	20,71	64,56	18,65	0,884
ANSM ₁₀₀ 1 mês	63,25	15,08	64,51	13,97	0,429
ANSM ₁₀₀ 3 meses	56,38	16,55	58,43	19,40	0,589
ANSM ₁₀₀ 6 meses	60,14	19,19	56,65	21,35	0,512
Diabetes Mellitus					
ANSM Internação	41,62	12,18	43,17	21,19	0,715
ANSM 1 mês	36,54	8,16	34,06	13,63	0,570
ANSM 3 meses	31,86	11,03	25,50	.	
ANSM 6 meses	31,16	11,33	51,25	36,42	0,327
ANSM ₁₀₀ Internação	64,23	18,63	63,50	26,13	0,779
ANSM ₁₀₀ 1 mês	64,97	13,87	52,90	16,53	0,244
ANSM ₁₀₀ 3 meses	58,07	18,23	45,54	.	
ANSM ₁₀₀ 6 meses	56,93	19,60	73,28	35,09	0,407
Dislipidemia					
ANSM Internação	42,83	13,67	41,00	13,04	0,641
ANSM 1 mês	39,09	7,82	34,11	8,49	0,062
ANSM 3 meses	32,02	8,81	31,38	12,30	0,944
ANSM 6 meses	34,69	16,01	31,05	12,28	0,681
ANSM ₁₀₀ Internação	66,00	21,26	62,73	17,91	0,566
ANSM ₁₀₀ 1 mês	66,45	13,12	62,04	15,10	0,509
ANSM ₁₀₀ 3 meses	58,70	12,86	56,92	21,09	0,832
ANSM ₁₀₀ 6 meses	59,58	18,78	56,97	21,60	0,525
DAC prévia					
ANSM Internação	42,47	13,05	38,90	14,26	0,413
ANSM 1 mês	36,21	8,95	36,91	6,40	0,985
ANSM 3 meses	32,31	10,28	29,16	13,68	0,576
ANSM 6 meses	31,26	11,50	36,51	20,32	0,597
ANSM ₁₀₀ Internação	64,67	18,99	61,90	21,52	0,585
ANSM ₁₀₀ 1 mês	63,63	15,10	65,69	10,24	0,638
ANSM ₁₀₀ 3 meses	59,24	17,06	51,70	21,93	0,576
ANSM ₁₀₀ 6 meses	57,50	20,21	59,47	22,48	0,775
Tabagismo					
ANSM Internação	42,62	14,57	40,32	10,56	0,802
ANSM 1 mês	36,36	8,57	36,31	8,60	0,914
ANSM 3 meses	30,22	10,90	34,18	10,96	0,292
ANSM 6 meses	30,34	14,00	35,94	12,72	0,139
ANSM ₁₀₀ Internação	62,59	20,87	66,95	16,29	0,358
ANSM ₁₀₀ 1 mês	63,27	11,81	65,45	18,50	0,612
ANSM ₁₀₀ 3 meses	54,21	16,48	63,77	19,96	0,231
ANSM ₁₀₀ 6 meses	53,56	17,40	65,54	23,58	0,160

Apêndice 4. Continuação

	Não		Sim		p
	Média	DP	Média	DP	
Ex-tabagismo					
ANSM Internação	41,28	13,58	44,00	11,89	0,460
ANSM 1 mês	35,42	7,81	39,80	10,44	0,380
ANSM 3 meses	32,19	11,20	29,96	10,52	0,542
ANSM 6 meses	32,27	14,48	32,75	10,73	0,725
ANSM ₁₀₀ Internação	63,98	20,19	64,90	15,81	0,785
ANSM ₁₀₀ 1 mês	63,58	15,45	65,65	8,84	0,943
ANSM ₁₀₀ 3 meses	58,43	18,49	55,20	17,78	0,577
ANSM ₁₀₀ 6 meses	57,47	21,35	59,56	17,53	0,454
História familiar para DAC					
ANSM Internação	43,06	13,63	39,12	12,25	0,290
ANSM 1 mês	37,54	7,68	34,69	9,45	0,214
ANSM 3 meses	32,96	11,18	28,83	10,28	0,337
ANSM 6 meses	34,98	15,43	28,37	9,45	0,311
ANSM ₁₀₀ Internação	64,61	19,39	63,18	19,68	0,819
ANSM ₁₀₀ 1 mês	66,21	15,31	60,99	12,43	0,237
ANSM ₁₀₀ 3 meses	59,40	19,19	53,88	15,72	0,539
ANSM ₁₀₀ 6 meses	60,71	22,90	53,62	15,55	0,531

ANSM: atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto; ANSM₁₀₀: atividade nervosa simpática muscular corrigida para frequência cardíaca; DAC: doença arterial coronariana; DP: desvio padrão.