

CAPA

FOLHA DE ROSTO

VERSO FOLHA DE ROSTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

DEDICATÓRIA

AGRADECIMENTOS

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ABREVIACOES

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO

EM CONSTRUÇÃO

2 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A doença arterial coronariana (DAC), também conhecida como doença isquêmica do coração (DIC), envolve a redução do fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco devido ao acúmulo de placa nas artérias do coração. É a mais comum das doenças cardiovasculares. Os tipos incluem angina estável, angina instável, infarto do miocárdio e morte súbita cardíaca. Um sintoma comum é dor torácica ou desconforto que pode viajar para o ombro, braço, costas, pescoço ou mandíbula. Ocasionalmente pode parecer azia.

Geralmente, os sintomas ocorrem com o exercício ou estresse emocional, duram menos de alguns minutos e melhoram com o repouso. Falta de ar também pode ocorrer e, às vezes, nenhum sintoma está presente. Em muitos casos, o primeiro sinal é um ataque cardíaco. Outras complicações incluem insuficiência cardíaca ou batimentos cardíacos anormais.

Os fatores de risco incluem pressão alta, tabagismo, diabetes, falta de exercícios, obesidade, colesterol alto, dieta pobre, depressão e excesso de álcool. Diversos testes podem ajudar no diagnóstico, incluindo: eletrocardiograma, teste de estresse cardíaco, angiotomografia computadorizada coronariana e angiografia coronariana, entre outros.

Formas de reduzir o risco de DAC incluem comer uma dieta saudável, fazer exercícios regularmente, manter um peso saudável e não fumar. Medicamentos para diabetes, colesterol alto ou pressão alta são algumas vezes usados. Há evidências limitadas para o rastreamento de pessoas que estão em baixo risco e não apresentam sintomas. O tratamento envolve as mesmas medidas que a prevenção. Medicamentos adicionais, como antiagregantes plaquetários (incluindo aspirina), betabloqueadores ou nitroglicerina, podem ser recomendados.

Procedimentos como intervenção coronária percutânea (ICP) ou a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) pode ser usada em doença grave. Nos pacientes com DAC estável, não está claro se a ICP ou a cirurgia de revascularização miocárdica, além dos outros tratamentos, melhora a expectativa de vida ou diminui o risco de ataque cardíaco.

2.1 FISIOPATOLOGIA

A limitação do fluxo sanguíneo para o coração causa isquemia (falta de células secundária à falta de oxigênio) das células musculares do coração. As células musculares do coração podem morrer por falta de oxigênio e isso é chamado de infarto do miocárdio (comumente referido como um ataque cardíaco). Isso leva a danos, morte e eventual cicatrização do músculo cardíaco sem regeneração das células do músculo cardíaco. O estreitamento crônico de alto grau das artérias coronárias pode induzir isquemia transitória que leva à indução de uma arritmia ventricular, que pode terminar em um ritmo cardíaco perigoso conhecido como fibrilação ventricular, que freqüentemente leva à morte.

Tipicamente, a doença arterial coronariana ocorre quando parte do revestimento liso e elástico dentro de uma artéria coronária (as artérias que fornecem sangue ao músculo cardíaco) desenvolve aterosclerose. Com a aterosclerose, o revestimento da artéria endurece, endurece e acumula depósitos de cálcio, lipídios gordurosos e células inflamatórias anormais - para formar uma placa.

Os depósitos de fosfato de cálcio (hidroxiapatita) na camada muscular dos vasos sanguíneos parecem desempenhar um papel significativo no endurecimento das artérias e na indução da fase inicial da arteriosclerose coronariana. Isso pode ser visto em um mecanismo chamado metastático de calcifilaxia como ocorre na doença renal crônica e hemodiálise (Rainer Liedtke 2008).

Embora essas pessoas sofram de uma disfunção renal, quase cinquenta por cento delas morrem devido a doença arterial coronariana. Placas podem ser pensadas como grandes "espinhas" que se projetam para o canal de uma artéria, causando uma obstrução parcial ao fluxo sanguíneo. Pessoas com doença arterial coronariana podem ter apenas uma ou duas placas, ou podem ter dezenas distribuídas em todas as artérias coronárias. Uma forma mais grave é a oclusão total crônica (OTC) quando uma artéria coronária está completamente obstruída por mais de 3 meses.

A síndrome cardíaca X é dor no peito (angina de peito) e desconforto no peito em pessoas que não apresentam sinais de obstrução nas artérias coronárias maiores de seus corações quando um angiograma (angiografia coronariana) está

sendo realizado. A causa exata da síndrome cardíaca X é desconhecida. As explicações incluem disfunção microvascular ou aterosclerose epicárdica. Por razões que não são bem compreendidas, as mulheres são mais propensas do que os homens a o ter; no entanto, hormônios e outros fatores de risco exclusivos para as mulheres podem desempenhar um papel.

2.2 ÍNDICE MUNDIAL DA EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA CORONARIANA

Embora a taxa de mortalidade por doença cardíaca isquêmica tenha diminuído nas últimas 4 décadas nos países desenvolvidos, ela continua causando aproximadamente um terço de todas as mortes em pessoas com mais de 35 anos de idade. Estima-se que quase metade dos homens de meia-idade e um terço das mulheres de meia idade nos Estados Unidos apresentem alguns sintomas de doença cardíaca isquêmica.

Enquanto isso, as doenças cardiovasculares causam um total anual estimado de 4 milhões de mortes na Europa e de 1,9 milhões de mortes na União Européia, em grande parte devido à doença coronariana (DAC), representando 47% e 40% de todas as mortes na Europa e na União Europeia, respectivamente.

Na Europa, as doenças cardiovasculares levam a um custo anual estimado total de 196 bilhões de euros, dos quais aproximadamente 54% são devidos a custos diretos com saúde e 24% são devidos à perda de produtividade. Além disso, os efeitos da DAC não se limitam aos países desenvolvidos. Como discutido abaixo, dados recentes indicam que o impacto desta doença está aumentando em países não ocidentais.

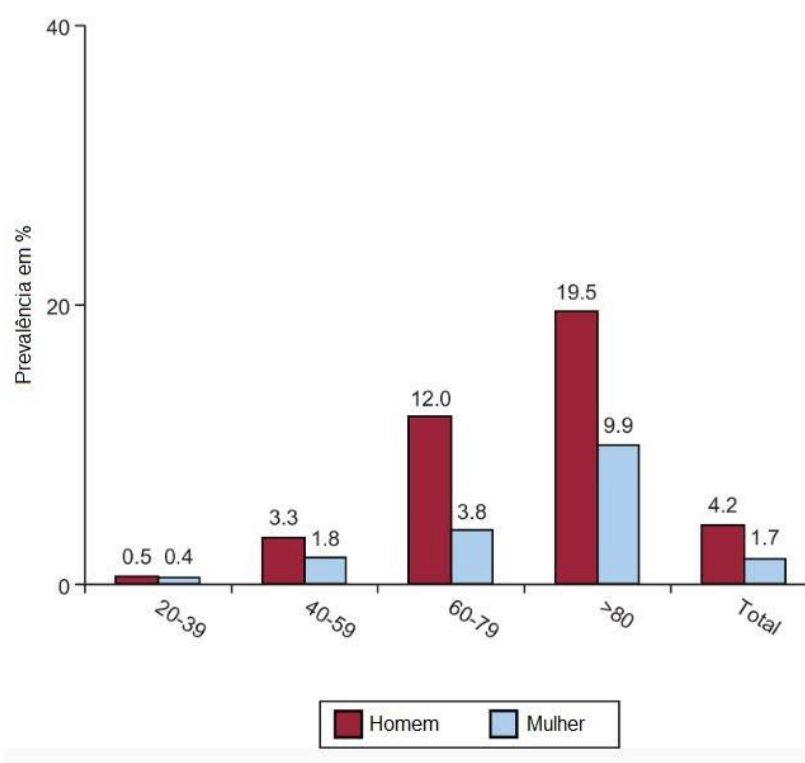
A estimativa da prevalência real de CHD na população é complexa. Esta estimativa é frequentemente realizada através de inquéritos à população. Recentemente, o escritório oficial de estatísticas da American Heart Association publicou informações obtidas usando esta metodologia.

Em particular, a pesquisa estimou que cerca de 15,4 milhões de pessoas com mais de 20 anos nos Estados Unidos têm doença cardíaca isquêmica. 5 Esse número corresponde a uma prevalência geral de DAC entre os maiores de 20 anos

de 6,4% (7,9% em homens e 5,1% em mulheres). Para o infarto do miocárdio, a taxa de prevalência foi estimada em 2,9% (4,2% em homens e 2,1% em mulheres).

Embora a prevalência de CC aumente com a idade tanto em homens como em mulheres, outro estudo americano baseado em pesquisas mostrou alguma variação nas últimas décadas na razão de prevalência masculina: feminina em pessoas de meia-idade (35-54 anos). Assim, embora a prevalência tenha sido maior em homens que em mulheres em 1994 a 1998 e 1999 a 2004, esse período mostrou uma tendência a uma diminuição na prevalência em homens e um aumento na prevalência em mulheres (2,5 vs 0,7 em 1994-1998 e 2,2 vs 1,0 em 1999-2004). Os dados mais recentes continuam mostrando forte predominância do sexo masculino na CC em geral e no infarto do miocárdio em particular em todas as faixas etárias.

Gráfico 1 - Prevalência de infarto do miocárdio por faixa etária nos Estados Unidos (2007-2010)



Fonte:

Não há dados disponíveis sobre a verdadeira prevalência de CHD na Espanha. Apenas 1 estudo de mais de uma década atrás analisou diretamente a prevalência de angina na população geral, encontrando taxas de 7,3% em homens e 7,7% em mulheres. 7 No entanto, uma aproximação indireta pode ser feita através de dados do levantamento populacional do Instituto Nacional de Estatística.

Nesta pesquisa, os participantes foram periodicamente questionados sobre “doenças crônicas ou de longo prazo vivenciadas nos últimos 12 meses”. Nos dois últimos inquéritos, foi feita referência explícita ao infarto do miocárdio e foram estimados níveis muito inferiores aos da população americana 8 para cada faixa etária (gráfico 2). embora esta pesquisa seja obviamente vulnerável aos vieses usuais, porque a metodologia é similar àquela usada em outros países, não é necessário a priori descartar os dados ao fazer comparações com outras regiões. Além disso, embora a prevalência seja apenas uma aproximação indireta, ela é válida ao analisar o curso do tempo. Assim, uma diminuição acentuada pode ser vista em todas as faixas etárias na taxa de respostas positivas à pergunta sobre infarto do miocárdio dos levantamentos de 2006 para os de 2012 (Gráfico 3).

Gráfico 2 - Taxa de respostas positivas, por faixa etária,

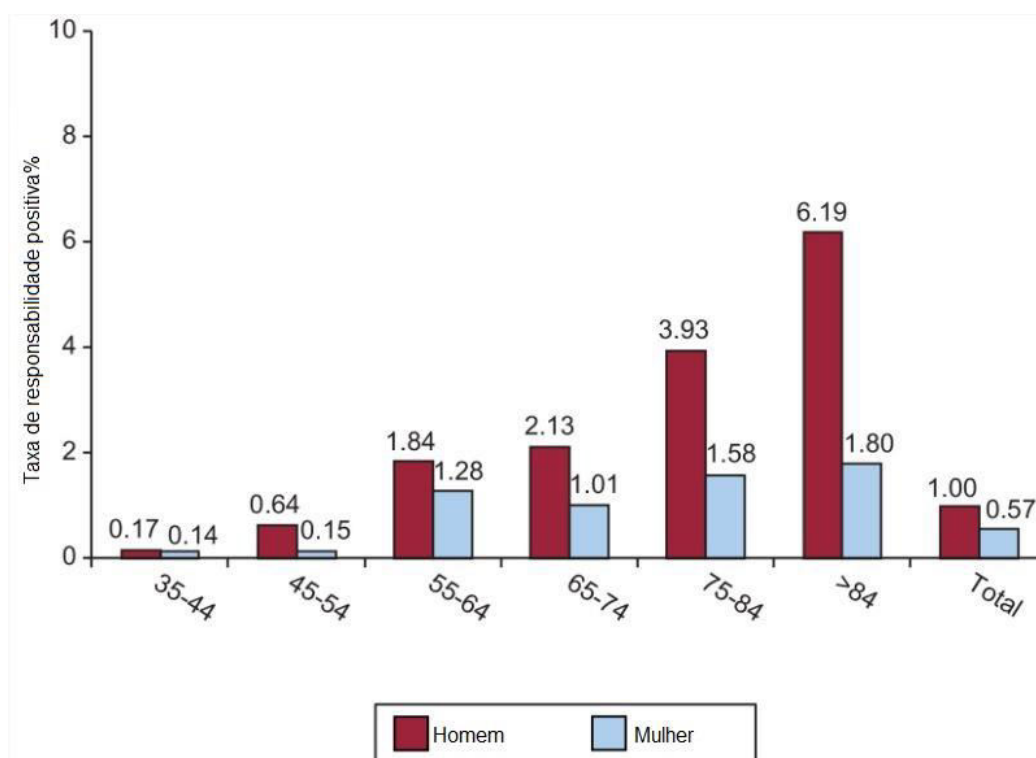
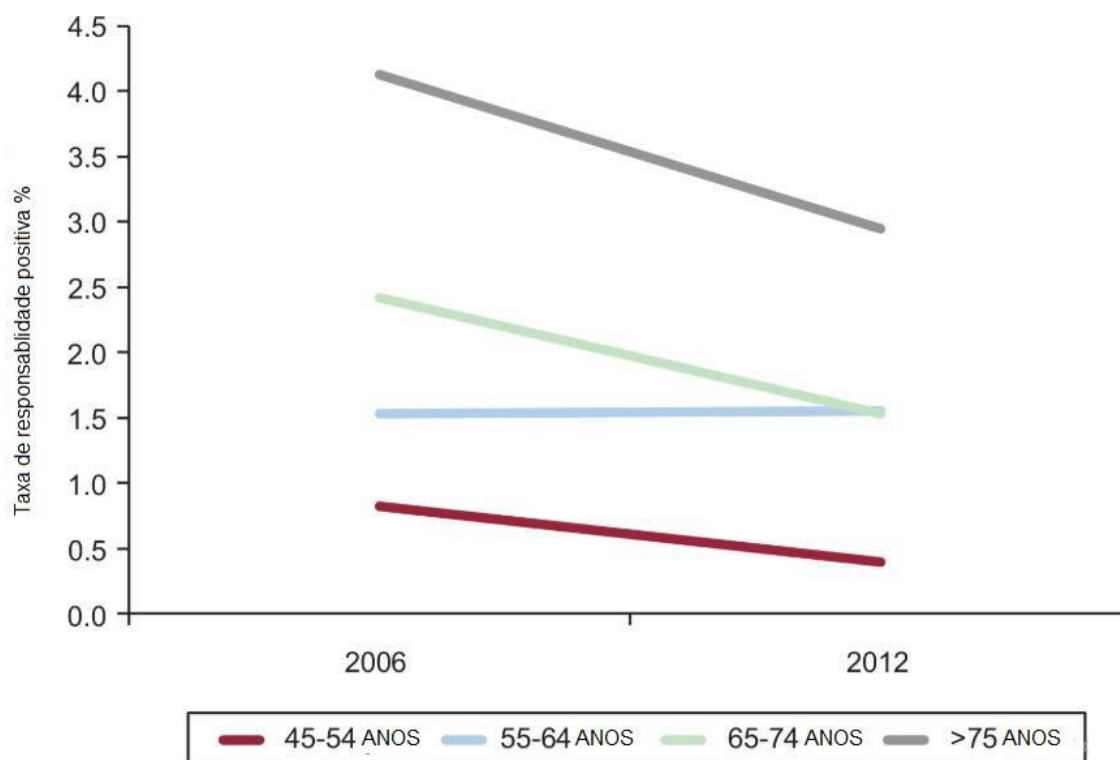


Gráfico 3 - Diferença entre 2006 e 2012 nas taxas de respostas positivas, por faixa etária



Para interpretar corretamente os achados acima, é necessário ter em mente que os dados obtidos a partir de inquéritos populacionais poderiam subestimar a verdadeira prevalência da doença cardíaca isquêmica. Esta subestimação é porque a cardiopatia isquêmica é freqüentemente clinicamente silenciosa ou causa poucos sintomas, mesmo em estágios avançados da doença coronariana, com isquemia silenciosa estimada em até 75% de todos os episódios isquêmicos.

2.2.1 Incidência

A taxa de incidência, definida como o número de novos casos de uma doença em uma população específica e período de tempo, é geralmente estimada por meio de estudos de coorte, registros específicos ou estatísticas oficiais, como dados de registro de alta. Talvez o estudo que forneceu mais informações sobre a história natural da DCC e, conseqüentemente, sua incidência seja o Estudo de Framingham. Dados dos 44 anos de acompanhamento da coorte original de Framingham Study e dos 20 anos de acompanhamento da prole da coorte original produziram várias observações demográficas, particularmente a influência do sexo e da idade na

incidência de DAC, que pode ser extrapolada conceitualmente para a maioria da população e para o período atual.

Por exemplo, sabe-se da coorte de Framingham que a incidência de eventos coronarianos aumenta rapidamente com a idade e que as mulheres têm taxas similares às dos homens 10 anos mais jovens (um “atraso” médio de 10 anos nas taxas de incidência). No caso de infarto do miocárdio e morte súbita, o atraso nas taxas de incidência em mulheres é de cerca de 20 anos, embora a margem diminua em idades mais avançadas. mulheres em relação às taxas daqueles entre 35 e 64 anos.

Em mulheres na pré-menopausa, os sintomas mais críticos da doença coronariana, como infarto do miocárdio e morte súbita, são relativamente raros. Após a menopausa, a incidência e a gravidade da DAC aumentam rapidamente, atingindo taxas 3 vezes maiores em mulheres na pós-menopausa do que em mulheres na pré-menopausa da mesma idade.

Outra relação geral é que, em indivíduos menores de 65 anos, a incidência anual de eventos coronarianos em homens é maior que a taxa de todos os outros eventos ateroscleróticos combinados, enquanto em mulheres a taxa de eventos coronarianos é igual à taxa de todos os outros eventos ateroscleróticos combinados. Para os maiores de 65 anos, a incidência de DAC continua sendo maior que a de todos os eventos secundários à aterosclerose.

O predomínio do sexo masculino na incidência de cardiopatia isquêmica é menor no caso da angina. Inicialmente, a DCC em mulheres com menos de 75 anos apresenta-se mais frequentemente como angina do que como infarto do miocárdio. 10 Caracteristicamente, a angina tende a ser descomplicada em 80% desses pacientes, ao contrário dos homens, nos quais a angina aparece após um infarto do miocárdio em 66%. O infarto do miocárdio predomina entre os homens em todas as faixas etárias, e apenas 20% dos casos são precedidos por angina; essa porcentagem é menor no caso do infarto silencioso.

Finalmente, outros fatores além do sexo e da idade podem influenciar se a cardiopatia isquêmica inicialmente se apresenta como angina instável ou SCA, como o tratamento com betabloqueadores ou estatinas.

2.2.3 A tendência temporal

Em geral, a incidência de doença coronariana diminuiu nas últimas décadas nos Estados Unidos entre 114 e 133 casos para cada 100.000 pessoas-ano de acompanhamento. Essa redução foi ainda maior para as doenças cardiovasculares em geral (de 294 para 225 casos para cada 100.000 pessoas-ano). No entanto, estima-se que, durante 2013, 1 cidadão dos Estados Unidos sofrerá infarto do miocárdio a cada 44 s. 5

Essa tendência temporal também se aplica amplamente a outros países desenvolvidos, mas não a países em desenvolvimento. Os dados obtidos das estatísticas oficiais da União Europeia sobre doenças cardiovasculares são mostrados no Gráfico 4. Com relação às tendências da última década de altas taxas de doença coronariana em vários países europeus, e além das diferenças bem conhecidas entre os países, observa-se uma tendência geral para uma ligeira diminuição na incidência a meio da década anterior. Na Espanha, uma conclusão semelhante pode ser extraída de dados brutos do Instituto Nacional de Estatística (Gráfico 5). No entanto, a cardiopatia isquêmica continua sendo a principal causa de morte de adultos, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento.

Gráfico 4 - Tendências nas taxas de alta hospitalar da doença coronariana em vários países europeus durante a última década.

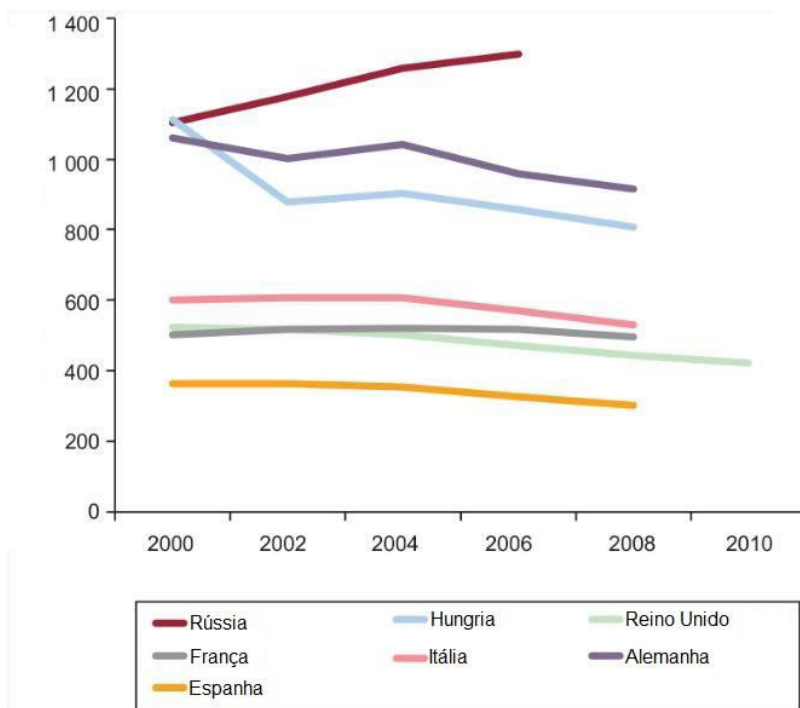
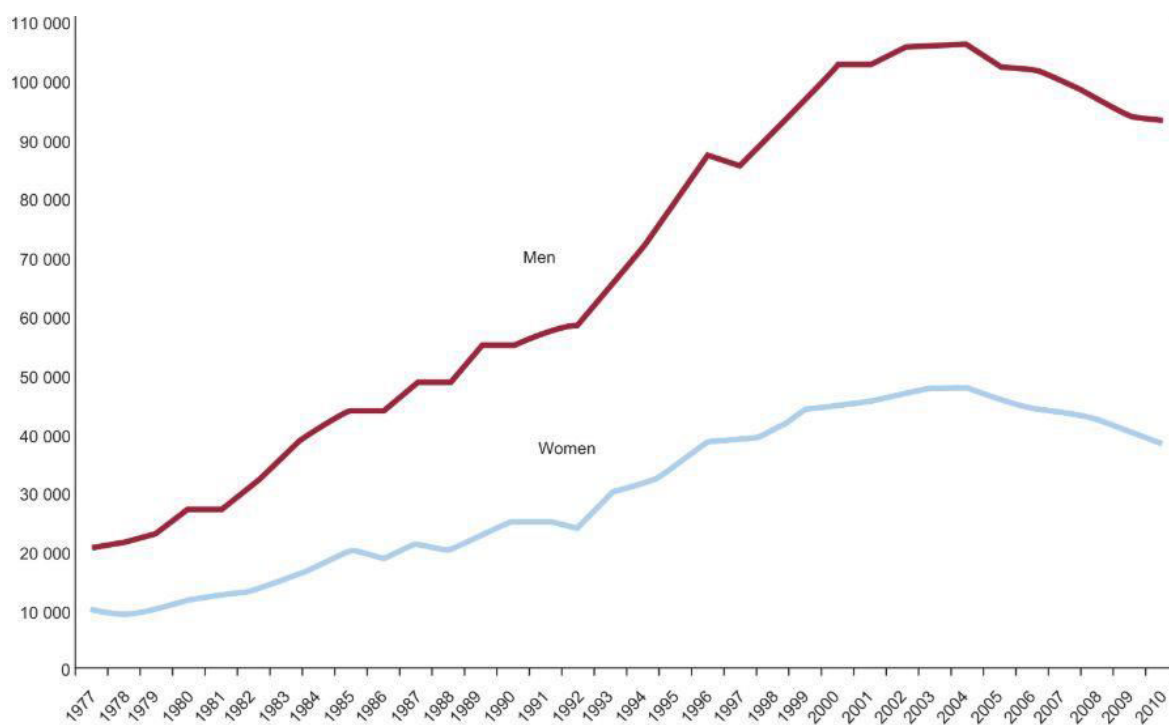


Gráfico 5 - Número de descargas hospitalares por doença cardíaca coronária na Espanha



Os aumentos mais marcantes na incidência de eventos coronarianos no mundo foram no Oriente Médio, na América Latina e, em menor escala, no Extremo Oriente. No entanto, existem algumas diferenças entre as regiões. Assim, enquanto a alta incidência de doença cardíaca isquêmica na Índia não é explicada pelos fatores de risco tradicionais, a tendência na China é paralela às tendências desses fatores de risco.

Por exemplo, em Pequim, um aumento considerável na incidência de doença cardíaca isquêmica espelha o aumento sem precedentes nas concentrações de colesterol (de 166 mg / dL em 1968 para 206 mg / dL 15 anos depois). Finalmente, na América Latina, a tendência na incidência de doença isquêmica do coração e derrame foi amplamente exacerbada pelo aumento do comportamento

2.2.4 Infarto do Miocárdio e Síndrome Coronariana Aguda

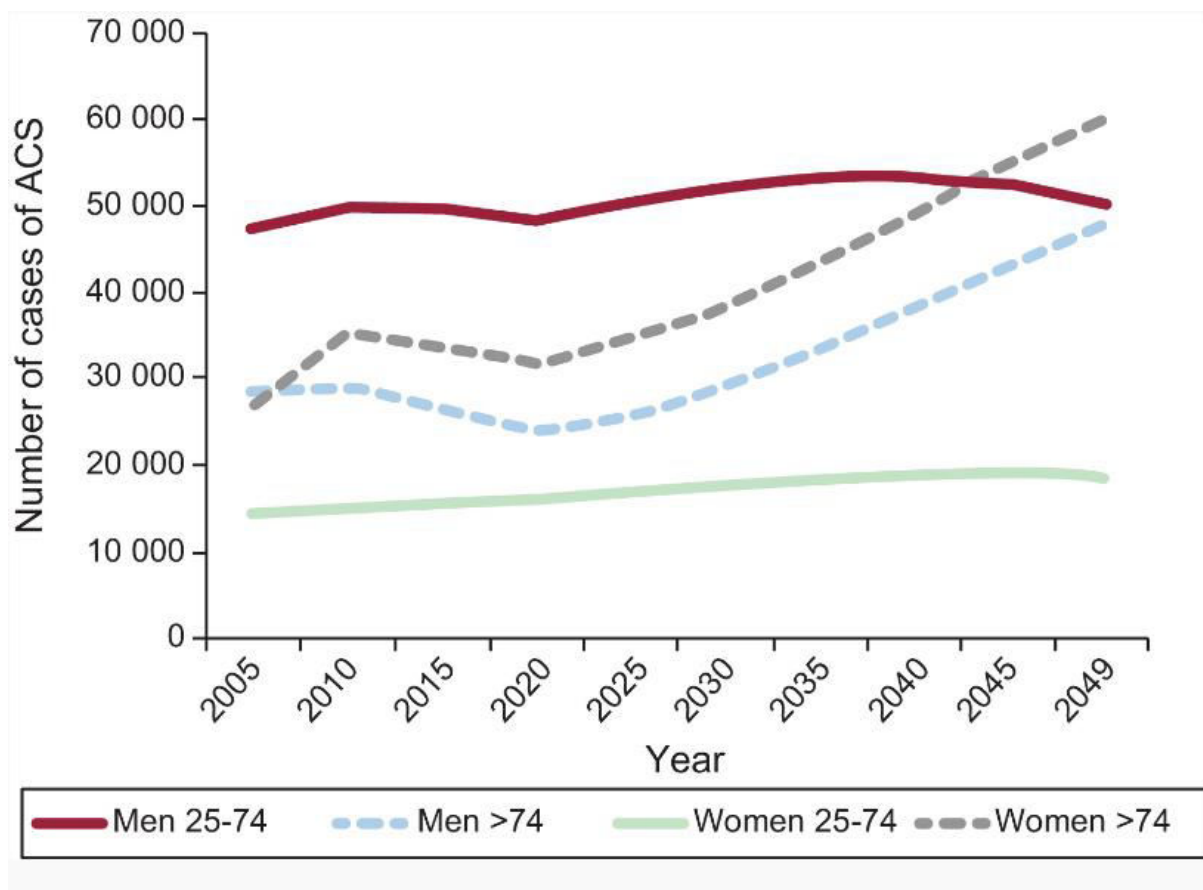
Embora a maioria dos estudos tenha mostrado uma tendência à diminuição da incidência de infarto do miocárdio nos Estados Unidos desde a década de 1970, alguns estudos mostraram resultados contraditórios, sobretudo aqueles que cobrem

o período após 2000, 20, 21 quando os médicos começaram a usar troponina como marcador de necrose miocárdica. Este método é muito mais sensível que a fração MB da técnica de creatinoquinase (CK-MB), que poderia mascarar uma redução na taxa de infarto. Em geral, a taxa de hospitalização por infarto do miocárdio ajustada por idade foi de 215/100 000 indivíduos entre 1979 e 1981, que aumentou para 342 entre 1985 e 1987, estabilizou-se na década seguinte e começou a declinar de 1996 em diante, atingindo 242 no período de 2003 a 2005 e mantendo uma relação homem-mulher de 2: 1,5 mas com a mesma tendência temporal em ambos os sexos.

Quando a estimativa se refere a SCA, um aumento relativo foi documentado na incidência de SCA sem supra desnivelamento do segmento ST (SCASEST) em comparação com SCA com supra desnivelamento do segmento ST (STEACS). No Registro Nacional de Infarto do Miocárdio dos Estados Unidos, a proporção de SCASEST aumentou de 19% em 1994 para 59% em 2006. Essa mudança na proporção relativa de SCASEST foi atribuída a uma diminuição na incidência absoluta de STEACS, juntamente com um aumento ou estabilização na taxa de NSTEACS, dependendo se troponina ou CK-MB foi usado como critério diagnóstico. 5, 21 Existem, no entanto, algumas diferenças entre os registros. Enquanto 38% dos pacientes no registro GRACE (Registro Global de Eventos Coronarianos Agudos) tinham STEACS, a taxa chegou a 47% no segundo EuroHeart Survey.

Na Espanha, uma recente análise metódica de registros publicados anteriormente e estatísticas oficiais de população estimou a seguinte distribuição esperada de ACS em 2013: 38,2% STEACS, 55,8% de SCASEST e 6% de ACS não classificados. 15 Este estudo também calculou um aumento esperado acentuado na incidência de SCA durante os próximos 35 a 40 anos, em paralelo ao envelhecimento da população. Assim, de 2013 a 2049, espera-se que o número de casos de SCA aumente entre 69% e 116% na faixa etária mais avançada, com uma incidência aumentada também esperada em faixas etárias mais jovens.

Gráfico 6 - Estimativa do número de casos esperados de síndrome coronariana aguda de 2005 a 2049



2.2.5 Prognóstico

A doença cardíaca isquêmica é a principal causa de morte em adultos nos Estados Unidos, causando um terço de todas as mortes em indivíduos com mais de 35 anos. 1 A taxa de mortalidade é maior em homens que em mulheres: 3 vezes mais na faixa etária de 25 a 34 anos e 1,6 vezes maior na faixa etária de 75 a 84 anos. No caso específico do NSTEMI, vários estudos analisaram o prognóstico em homens e mulheres. Embora as mulheres estejam associadas a uma maior presença de comorbidades, elas têm um prognóstico semelhante ou até melhor do que os homens. 23 Em relação às diferenças raciais, a mortalidade por doença isquêmica do coração é maior em negros do que em brancos, embora essas diferenças desapareçam em torno de 75 anos. Na população hispânica, a taxa de mortalidade coronariana não é tão alta quanto a das populações negra e branca.

As taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares em geral e por doenças isquêmicas do coração em particular, tanto em homens quanto em mulheres, caíram

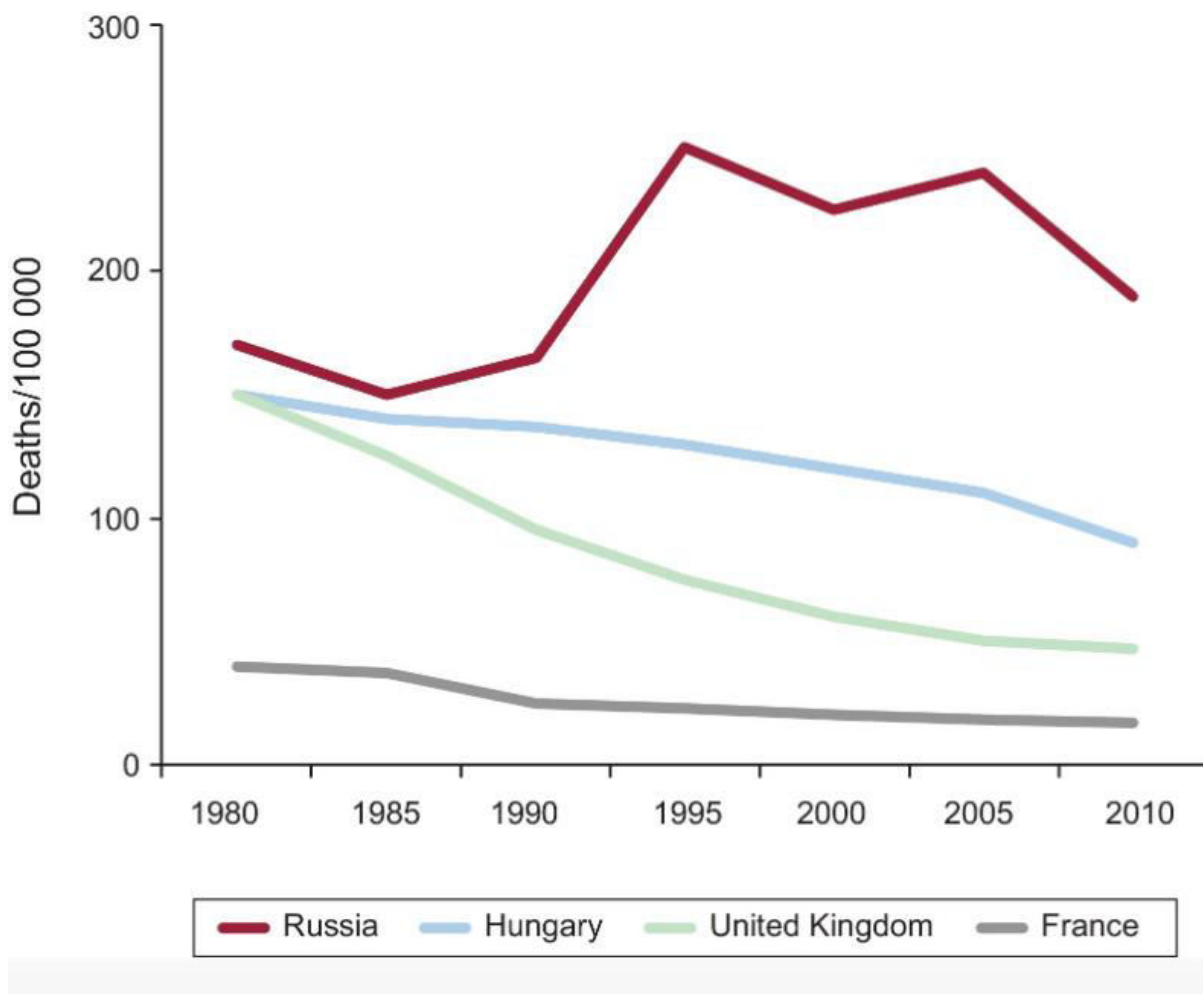
entre 24% e 50% nos países desenvolvidos desde 1975, embora a diminuição tenha sido menor desde 1990. Nos Estados Unidos, a mortalidade por doença cardiovascular diminuiu 29% de 1996 a 2006. Esta tendência foi observada tanto a incidência geral da doença cardíaca isquêmica e em eventos fatais, incluindo a morte súbita e morte cardíaca nonsudden.

Aproximadamente 50% da magnitude da diminuição pode ser atribuída a melhorias no tratamento, tanto em medidas de prevenção secundária após um evento coronariano quanto no manejo da fase aguda da SCA, tratamento para insuficiência cardíaca e revascularização para angina crônica. Os 50% restantes foram atribuídos a melhor controle dos fatores de risco na população geral, como reduções no colesterol total (24%), pressão arterial sistólica (20%), tabagismo (12%) e sedentarismo (5%).²⁵ Essas melhorias no controle dos fatores de risco nos países desenvolvidos foram reduzidas em certa medida pelo aumento do índice de massa corporal e pela prevalência de diabetes mellitus, que juntas causam cerca de 18% da mortalidade por doença arterial coronariana.

Nos Estados Unidos, as reduções globais na mortalidade por doenças isquêmicas do coração a partir dos anos 1970 foram de 63% nos homens (de 331 para 121/100 000) e de 60% nas mulheres (de 166 para 67/100 000).⁵ Na União Europeia, a mortalidade por doença cardíaca isquêmica diminuiu em 32% nos homens (de 146 para 100/100 000) e em 30% nas mulheres (de 64 para 45/100 000).

Na Europa Oriental, tem havido uma maior variabilidade: a mortalidade por doença cardíaca isquêmica aumentou no início da década de 1990 em alguns países e diminuiu acentuadamente a partir de então (Polônia e República Tcheca). A maior taxa de mortalidade por doença cardíaca isquêmica foi encontrada na Rússia (330 e 154/100 000 em homens e mulheres, respectivamente, de 1995 a 1998). No geral, a taxa de mortalidade por doença cardíaca isquêmica é maior nos países da Europa Central e Oriental do que no norte, sul e oeste da Europa

Gráfico 7 Tendências nas taxas de mortalidade por doença isquêmica do coração entre os menores de 65 anos em vários países europeus.

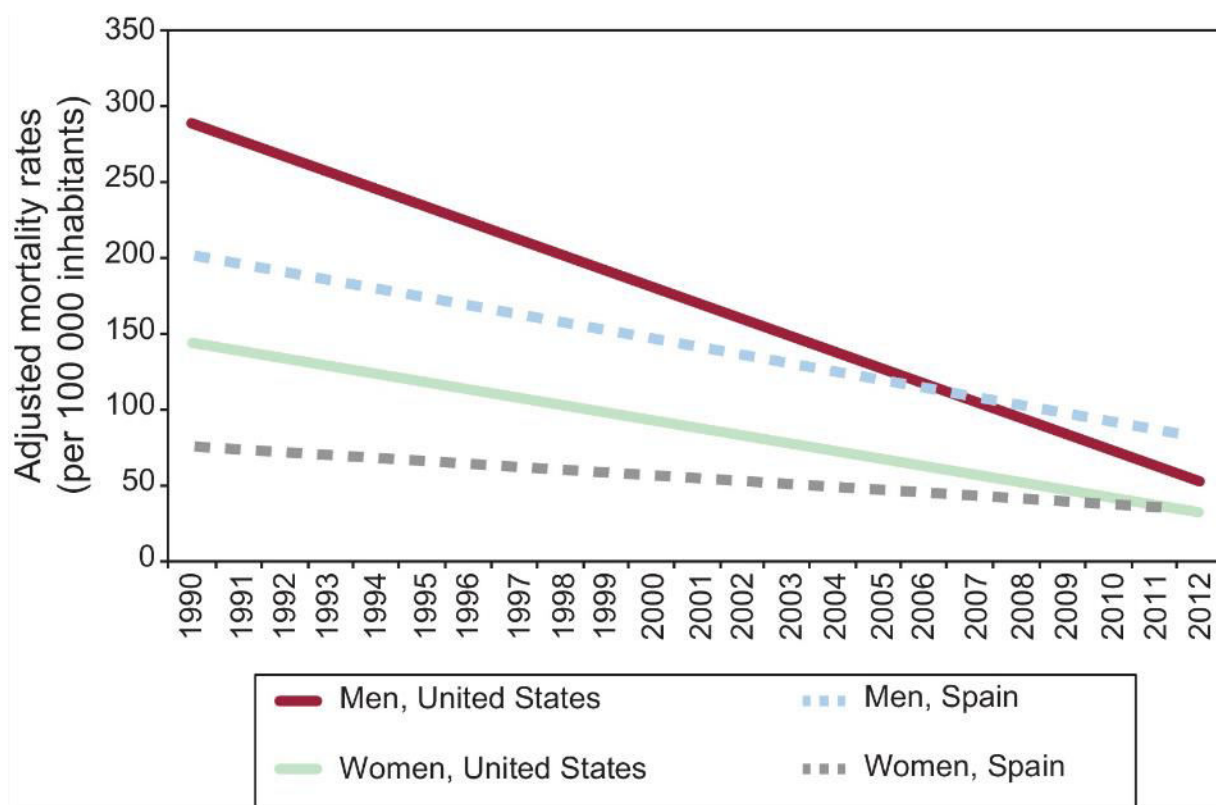


Quanto às outras regiões, a mortalidade por cardiopatia isquêmica no Japão tem sido tradicionalmente muito menor que nos Estados Unidos e na Europa, com reduções de 29% nos homens (de 50 para 36/100 000) e de 36% nas mulheres (de 28 para 18/100 000). Em contraste, espera-se que a mortalidade por doença isquêmica do coração aumente nos países em desenvolvimento (China, Índia, África Subsaariana, América Latina e Extremo Oriente), de estimados 9 milhões em 1990 para 19 milhões em 2020. [26](#), [27](#) As causas deste aumento potencial são mudanças sociais e econômicas, o aumento da expectativa de vida, sedentarismo, tabagismo e uma “ocidentalização” da dieta. [17](#)

Em Espanha, estimativas recentes das tendências na taxa de mortalidade por enfarte do miocárdio foram comparadas com as dos Estados Unidos; uma diminuição relativa mais pronunciada foi observada na taxa de mortalidade nos

Estados Unidos, 28 de modo que, dependendo do modelo, a taxa esperada de mortalidade seria menor nos Estados Unidos do que na Espanha a partir de 2008 nos homens e 2012 nas mulheres (Gráfico 8). No entanto, a aplicação do mesmo modelo usado em outros países mostrou uma redução ajustada por idade de 40% na mortalidade por DAC na Espanha de 1988 a 2005. 29

Estima-se que 47% dessa redução possa ser atribuída ao tratamento, principalmente a de ACS (11%) e a de prevenção secundária (10%). Assim, paralelamente à mudança na razão STEACS: SCASACS, ocorreu uma mudança significativa no tratamento dessas síndromes, com uma abordagem terapêutica progressiva, mais intensiva e mais alinhada às recomendações dos órgãos científicos, que diminuiu consideravelmente mortalidade intra-hospitalar e complicações associadas, como choque cardiogênico e reinfarto.



2.3 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA NO BRASIL

A doença cardiovascular (DCV) está entre as principais causas de morbimortalidade em diferentes países (Murray e Lopez, 1996; Go et al, 2013). Segundo levantamento da American Heart Association, a taxa de mortes devido à DCV está em declínio, porém segue alta. De 2000 a 2010, a taxa de mortes por DCV declinou 16,7% ao ano. Em 2010, a fração de mortes atribuível à DCV foi 236,6 por 100000 pessoas, sendo maior em homens do que em mulheres e em negros, do que brancos. Doença arterial coronariana (DAC) foi responsável pela maior parte das mortes por DCV, uma em cada seis mortes, nos Estados Unidos, no mesmo período (Go et al, 2013).

Para 2030, a previsão é que 43,9% da população Americana tenha alguma forma de DCV e o número de mortes alcance, em torno de 23,4 milhões de pessoas ao redor do mundo (WHO, 2011a; Go et al, 2013). Mudanças no estilo de vida associados ao crescimento econômico e urbanização, níveis de fatores de risco, reduções na morbimortalidade por doenças transmissíveis e na mortalidade perinatal, acompanhado de aumento na prevalência de doenças crônicas, sugerem que 80% da carga global de DCV ocorrerá em países em desenvolvimento, refletindo o período de transição epidemiológica, pelo qual passam esses países. Já os países desenvolvidos experimentam a redução da carga de DCV, refletindo melhora no tratamento e controle de fatores de risco (Lopez et al, 2006; Gaziano, 2005).

A prevalência de DAC no Brasil determina consumo elevado de recursos para tratamento e reabilitação de pacientes. Em 2011, a estimativa de custo direto associado infarto agudo do miocárdio (IAM), sob a perspectiva do SUS, foi de mais de R\$500 milhões. O custo total estimado para IAM, nesse período, incluindo custos diretos e indiretos foi de R\$ 3,8 bilhões (Teich e Araújo, 2011). Em 2010, nos Estados Unidos, o custo total da doença cardiovascular foi estimado ser 444 bilhões de dólares, sendo 108,9 bilhões despendidos com DAC. Nos EUA, aproximadamente um a cada seis dólares gastos em saúde são em tratamento das DCV (Heidenreich et al, 2011). A mortalidade, por DAC e acidente vascular cerebral, tem diminuído nos últimos anos.

Análise de dados do National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES; 1988-1994 e 2005-2008) mostraram que infarto ou morte por DAC, em 10 anos, passou de 7,1% para 5,2%, entre indivíduos com 45 a 64 anos (Kramarow et al, 2013). Esse declínio poderia ser explicado por aumento nas intervenções cirúrgicas e percutâneas, melhor controle e tratamento de fatores de risco, mudanças de estilo de vida e tratamento medicamentoso. Entretanto, a incidência continua elevada, principalmente em determinados grupos da população, como indivíduos de raça negra ou com baixo nível sócio econômico (CDC, 2011).

Segundo dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade do DATASUS, foram registrados, no Sistema Único de Saúde brasileiro, 100.000 óbitos por cardiopatia isquêmica, em 2011 (Ministério da Saúde/DATASUS, 2014) e a taxa de internações por cardiopatia isquêmica, em 2012, foi 12,52% e no Rio Grande do Sul essa taxa foi 20%.

3 ANESTÉSICO INALATÓRIO

Um anestésico inalatório é um composto químico que possui propriedades anestésicas gerais que podem ser administradas por inalação. Eles são administrados através de uma máscara facial, máscara laríngea ou tubo traqueal conectado a um vaporizador anestésico e um sistema de liberação anestésica. Agentes de interesse clínico contemporâneo significativo incluem agentes anestésicos voláteis, como isoflurano, sevoflurano e desflurano, assim como certos gases anestésicos, como óxido nitroso e xenônio.

3.1 TIPOS

3.1.1 Anestésicos voláteis

Agentes anestésicos voláteis compartilham a propriedade de serem líquidos à temperatura ambiente, mas evaporam facilmente para administração por inalação. Todos esses agentes compartilham a propriedade de serem bastante hidrofóbicos (ou seja, como líquidos, não são livremente miscíveis com a água e, como gases, dissolvem-se melhor em óleos do que na água). O agente anestésico volátil ideal oferece indução suave e confiável e manutenção da anestesia geral com efeitos mínimos em outros sistemas de órgãos.

Além disso, é inodoro ou agradável para inalar; seguro para todas as idades e na gravidez; não metabolizado; rápido em início e deslocamento; potente; e seguro para exposição a sala de cirurgia para funcionários. Também é barato fabricar; fácil de transportar e armazenar, com uma longa vida útil; fácil de administrar e monitorar com o equipamento existente; estáveis à luz, plásticos, metais, borracha e cal sodada; não inflamável e ambientalmente segura. Nenhum dos agentes atualmente em uso é ideal, embora muitos tenham algumas das características desejáveis. Por exemplo, sevoflurano é agradável para inalar e é rápido no início e no deslocamento. Também é seguro para todas as idades. No entanto, é caro (cerca de 3 a 5 vezes mais caro que o isoflurano) e aproximadamente metade tão potente quanto o isoflurano.

3.1.2 Gases

Outros gases ou vapores que produzem anestesia geral por inalação incluem óxido nitroso, ciclopropano e xenônio. Estes são armazenados em cilindros de gás e administrados usando medidores de vazão, em vez de vaporizadores. O ciclopropano é explosivo e não é mais usado por razões de segurança, embora, de outra forma, seja considerado um excelente anestésico.

O xenônio é inodoro e de início rápido, mas é caro e requer equipamento especializado para administrar e monitorar. O óxido nitroso, mesmo a 80% de concentração, não produz anestesia de nível cirúrgico na maioria das pessoas em pressão atmosférica padrão, portanto, deve ser usado como anestésico adjuvante, juntamente com outros agentes.

3.1.3 Anestesia hiperbárica

Sob condições hiperbáricas (pressões acima da pressão atmosférica normal), outros gases como o nitrogênio e gases nobres como o argônio, criptônio e xenônio se tornam anestésicos. Quando inalado a altas pressões parciais (mais de cerca de 4 bar, encontrado em profundidades abaixo de 30 metros em mergulho), o nitrogênio começa a agir como agente anestésico, causando narcose por nitrogênio. No entanto, a concentração alveolar mínima (MAC) para o nitrogênio não é alcançada até que pressões de cerca de 20 a 30 atm (bar) sejam atingidas. O argônio é ligeiramente mais que duas vezes mais anestésico que o nitrogênio por unidade de pressão parcial (veja argox). No entanto, o xenônio é um anestésico utilizável com concentração de 80% e pressão atmosférica normal.

3.2 PRÉ-CONDICIONAMENTO ANESTÉSICO

Para a sobrevivência em ambientes diferentes e mutáveis, o corpo desenvolveu várias respostas fisiológicas e biomoleculares adaptativas, tanto às mudanças na disponibilidade de substrato quanto à lesão tecidual. É bem

reconhecido que alguns desses mecanismos estão presentes no miocárdio, constituindo adaptações fisiológicas e moleculares referidas como pré-condicionamento miocárdico.

Inicialmente descrita para as respostas fisiológicas e moleculares à isquemia e reperfusão, há evidências crescentes sugerindo que esses mecanismos podem ser mimetizados e manipulados farmacologicamente por uma variedade de substâncias, incluindo agentes anestésicos voláteis.

Em uma população envelhecida, a incidência de doença arterial coronariana está aumentando; Um relatório do NCEPOD em 1999 identificou mais de 9000 mortes por ano ocorridas no período pós-cirúrgico com uma causa cardíaca associada.

A isquemia miocárdica perioperatória ocorre em 18-74% dos pacientes submetidos à cirurgia e está associada à morbidade e mortalidade significativas. Se os efeitos deletérios do miocárdio do insulto cirúrgico puderem ser modulados, tanto os pacientes como o sistema de saúde com recursos limitados poderão se beneficiar.

3.2.1 Pré-condicionamento

Alteração no nível biomolecular que permite que tecidos especializados tolerem um evento adverso ou isquêmico maior, se esses tecidos já tiverem sido expostos a vários eventos adversos ou isquêmicos menores.

Existem três ocasiões em que o condicionamento do miocárdio pode ocorrer ou ser aplicado.

O pré-condicionamento do miocárdio pode ocorrer antes do insulto, o pré-condicionamento pode ocorrer durante o insulto e o pós-condicionamento pode ocorrer após o insulto. Independentemente do momento em que o gatilho de pré-condicionamento é aplicado, há uma fase inicial em que a sinalização celular, cascatas e amplificação levam à cardioproteção imediata e uma fase posterior (uma segunda janela) onde vários gatilhos e mediadores levam à reprogramação genética com síntese de novo de proteínas que oferecem cardioproteção sustentada.

3.2.2 Breve história da pesquisa de pré-condicionamento

Em um papel marco em 1986, Murry e colegas demonstraram o pré-condicionamento isquêmico no coração canino e por 1993, o pré-condicionamento tarde após o stress do miocárdio também tinha sido relatado.

O interesse pelos possíveis métodos de modular o estresse e a lesão miocárdica resultou, em 1997, em Kersten e colaboradores, descrevendo o efeito de preconditionamento do agente volátil isoflurano em um modelo animal, embora estudos observacionais já em 1976 tivessem identificado tal efeito. Desde então, tem havido um crescente corpo de evidências para apoiar o pré-condicionamento do agente anestésico volátil do miocárdio em estudos em animais e humanos.

3.2.3 Condicionamento isquêmico e de reperfusão

A exposição recorrente de um tecido a uma condição isquêmica adversa que permite a recuperação da célula, em vez da morte celular, produz a capacidade de tolerar uma exacerbação dessas condições adversas posteriormente.

Por exemplo, pacientes que apresentam infarto agudo do miocárdio têm infartos menores se já tiverem sofrido angina pectoris; os pacientes que se exercitam até o limiar anginoso podem continuar exercitando-se sem sintomas de angina; pacientes submetidos a angioplastia que têm oclusão intermitente em vez de contínua apresentam menores alterações enzimáticas cardíacas; Os pacientes submetidos a cirurgias cardíacas com e sem CEC melhoraram os resultados bioquímicos, ecocardiográficos e clínicos se o miocárdio for submetido a pré-condicionamento isquêmico.

Este é um mecanismo de defesa endógeno comum a todos os tecidos e foi demonstrado para o cérebro, fígado, rim, músculo e miocárdio. É provável que esta seja uma habilidade crítica para sobrevivência celular. Jia e Crowder demonstraram pré-condicionamento em invertebrados, sugerindo uma resposta celular conservada fundamental e evolutiva.

O pré-condicionamento pode desempenhar um papel cada vez mais importante na nossa compreensão da proteção do miocárdio durante a cirurgia cardíaca e não cardíaca, mas está claro que o pré-condicionamento só pode fazer parte de uma estratégia multimodal de proteção miocárdica.

3.2.4 Mecanismos envolvidos no pré-condicionamento

Existem vários mecanismos diferentes ocorrendo simultaneamente, já que todos os sistemas naturais têm um grau de redundância dentro deles e há similaridades e diferenças entre os mecanismos de pré-condicionamento isquêmico e anestésico no pré-condicionamento precoce e tardio

Um estudo realizado por Kalenka e colaboradores sobre o proteoma do ventrículo esquerdo (VE) utilizando eletroforese em gel 2D e espectrometria de massa demonstrou que agentes voláteis alteram a expressão de genes e proteínas cardíacas. Eles mostraram uma mudança de duas vezes em 106 proteínas diferentes, predominantemente associadas à glicólise, à respiração mitocondrial e ao estresse. Essa alteração distinta na expressão da proteína miocárdica foi a mesma para desflurano, isoflurano e sevoflurano, sugerindo uma ação de classe desses agentes com duração de 72 horas. Além disso, as alterações do proteoma foram semelhantes às encontradas após o pré-condicionamento isquêmico, que sugere um mecanismo funcional comum para o agente volátil e o pré-condicionamento isquêmico.

Sergeev e colaboradores⁶ utilizaram a tecnologia de microarrays para analisar a expressão gênica em 8799 genes após a exposição ao pré-condicionamento isquêmico ou anestésico, e encontraram aumento da regulação para cima e para baixo da expressão gênica em comparação com os grupos controle. Isso confirmou uma sobreposição nas mudanças na expressão gênica entre o pré-condicionamento isquêmico e anestésico - especificamente em genes conhecidos por estarem envolvidos com o estresse celular, defesa celular e apoptose, mas também sugeriu um fenótipo cardioprotetor distinto para cada método de preconditionamento. Uma análise mais detalhada das mudanças na expressão

gênica sugere que o pré-condicionamento anestésico e o pré-condicionamento isquêmico podem ter uma fase tardia da cardioproteção.

3.3 ANESTÉSICOS INALATÓRIOS COM O FENÔMENO DE CARDIOPROTEÇÃO

Nas últimas duas décadas, evidências experimentais crescentes indicaram que agentes anestésicos voláteis têm propriedades cardioprotetoras, o que não pode ser explicado apenas por seus efeitos benéficos sobre o equilíbrio do oxigênio no miocárdio. Em vez disso, esses agentes também parecem exibir propriedades cardioprotetoras diretas. Essa ação protetora foi observada na administração dos agentes antes da isquemia miocárdica (pré-condicionamento), mas também após isquemia durante a reperfusão precoce (pós-condicionamento).

O pré-condicionamento anestésico (APC) refere-se ao fenômeno pelo qual a exposição do coração a um anestésico volátil antes da isquemia miocárdica resulta em proteção contra os efeitos deletérios da isquemia e reperfusão miocárdica. Em comparação com as condições de controle, essa proteção se manifesta como uma melhora no nível de diferentes variáveis, como tamanho do infarto e função contrátil, mas também fluxo coronariano e liberação de radicais livres na reperfusão. Este tipo de proteção lembra fortemente o pré-condicionamento isquêmico (PCI), que é um poderoso mecanismo de proteção endógeno que está presente em diferentes níveis de órgãos e ocorre em várias espécies. IPC refere-se ao fenômeno pelo qual um breve período de isquemia é capaz de proteger o miocárdio (ie, condição prévia) contra as consequências reversíveis e irreversíveis de um período mais longo de isquemia, como atordoamento, infarto e ocorrência de arritmias. Os mecanismos subjacentes ao IPC envolvem um sistema complexo de vias de sinalização intracelular, muitas das quais são compartilhadas pela APC. Além disso, dados experimentais recentes indicaram que a APC é capaz de conferir cardioproteção adicional após o IPC.

Os efeitos benéficos diretos dos protocolos experimentais de APC sobre danos miocárdicos reversíveis e irreversíveis pós-isquêmicos levaram os médicos a investigar se a aplicação de tais protocolos no tratamento perioperatório do paciente poderia ajudar a melhorar o resultado dos pacientes. Isso foi especialmente

desafiador porque investigações clínicas anteriores não encontraram evidências de que a escolha de um agente anestésico fosse preferível a outro para pacientes com doença arterial coronariana.

Este problema foi resolvido apenas muito recentemente. Até então, a aplicação potencial de protocolos de pré-condicionamento estava principalmente confinada a uma avaliação de protocolos de IPC ou manipulação farmacológica associada das vias envolvidas no IPC. Apesar do entusiasmo inicial, a implementação de tais protocolos no atendimento ao paciente perioperatório não atendeu às expectativas. De fato, uma preocupação justificada permanece com relação aos protocolos IPC em pacientes coronarianos, nos quais a provocação de uma carga isquêmica curta como estímulo pré-condicionamento pode comprometer ainda mais o miocárdio já doente. A modulação farmacológica das vias de proteção envolvidas na CPI também não atingiu a aplicação clínica de rotina, principalmente por causa dos efeitos colaterais associados aos compostos estudados.

Essas preocupações não estão presentes com o uso de protocolos APC e, como tal, anestésicos voláteis; mas também outros agentes com propriedades de APC, como opiáceos, podem muito bem constituir as primeiras classes de drogas que permitem a implementação de protocolos de pré-condicionamento farmacológico no atendimento ao paciente.

Em contraste com o grande número de estudos experimentais publicados, os dados sobre protocolos APC clínicos são limitados. Isso pode ser parcialmente explicado pelo fato de que um pré-requisito para estudar os efeitos dos protocolos de pré-condicionamento é a ocorrência de um insulto isquêmico padronizado. Considerando que isso é facilmente obtido em um ambiente experimental, isso não é verdade para protocolos de pesquisa clínica. O único cenário perioperatório em que tal situação pode estar presente é a cirurgia cardíaca, que é provavelmente a razão pela qual todos os protocolos clínicos de APC até agora foram realizados em pacientes de cirurgia cardíaca.

4 MECANISMOS DE CARDIOPROTEÇÃO

Um corpo crescente de evidências indica que os anestésicos voláteis protegem o miocárdio contra lesões isquêmicas reversíveis e irreversíveis. Identificar os

mecanismos pelos quais agentes voláteis mediam essas ações anti-isquêmicas é objeto de intensa pesquisa. Este objetivo tem sido difícil de conseguir porque os anestésicos voláteis também afetam profundamente a função cardiovascular. Os agentes voláteis reduzem a pressão de perfusão arterial e coronária, causam depressão da contratilidade miocárdica relacionada à dose, produzem vasodilatação coronária, afetam a função eletrofisiológica e modificam a atividade do sistema nervoso autônomo em graus variados. Portanto, os efeitos anti-isquêmicos dos anestésicos voláteis podem ser mediados, pelo menos em parte, por alterações favoráveis nas relações de suprimento / demanda de oxigênio miocárdico, preservação de funções celulares dependentes de energia e aumento do fluxo sanguíneo coronariano. No entanto, parece improvável que alterações no metabolismo miocárdico e perfusão coronariana causadas por anestésicos voláteis sejam as únicas responsáveis pela proteção contra danos isquêmicos. Em vez disso, várias vias endógenas de transdução de sinal, atuando através do potássio sensível ao trifosfato de adenosina (ATP) e envolvendo a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), têm sido implicados na mediação das ações antiisquêmicas dos anestésicos voláteis. Os achados clínicos e experimentais que documentam o fenômeno do pré-condicionamento anestésico volátil contra lesão isquêmica do miocárdio são avaliados. Descobertas recentes *in vitro* e *in vivo* que buscam definir os mecanismos intracelulares responsáveis por essas ações benéficas também são resumidas.

4.1 PERSPECTIVA HISTÓRICA

Os efeitos anti-isquêmicos dos anestésicos voláteis foram inicialmente propostos há mais de 20 anos. Lowenstein et al. demonstraram que o halotano reduziu a elevação do segmento ST em um modelo canino de oclusão da artéria coronária breve. Esses dados foram consistentes com a hipótese de que a exposição ao halotano reduziu a lesão isquêmica aguda. Um estudo subsequente deste grupo de pesquisa também demonstrou que o halotano reduziu o tamanho do infarto do miocárdio quando administrado antes da oclusão prolongada da artéria coronária em cães. A produção de lactato diminuiu na presença em comparação com a ausência de enflurano durante a isquemia induzida pela demanda, produzida

por uma estenose crítica da artéria coronária e estimulação ventricular quando a pressão de perfusão coronariana foi mantida. Esses resultados sugerem que o metabolismo do miocárdio pode ser melhorado pela administração de um agente volátil durante um episódio isquêmico independente de alterações na hemodinâmica.

A importância relativa desses achados iniciais foi inicialmente ofuscada por uma série de relatos publicados em meados da década de 1980, sugerindo que o isoflurano pode ser capaz de produzir uma redistribuição anormal do fluxo sanguíneo coronariano do miocárdio isquêmico para o miocárdio normal. Esse fenômeno de “roubo coronário” foi atribuído às propriedades vasodilatadoras coronárias do isoflurano, que ocorrem principalmente em arteríolas com diâmetro inferior a μm . Acreditava-se que o isoflurano fosse capaz de produzir diretamente isquemia miocárdica em pacientes suscetíveis com anatomia coronariana “propensa a roubar” sob certas condições hemodinâmicas de maneira semelhante à de potentes vasodilatadores coronarianos (por exemplo , adenosina, cromonar e dipiridamol).

A implicação de que o isoflurano pode produzir isquemia miocárdica através desse mecanismo de roubo foi subseqüentemente dissipada por várias investigações conduzidas em modelos animais e humanos com doença arterial coronariana. Por exemplo, o isoflurano não redistribuiu seletivamente o fluxo sanguíneo da região dependente de colaterais em um modelo canino cronicamente instrumentado de doença coronariana multiarterial. Em contraste, a adenosina produziu um roubo coronário acentuado ao desviar preferencialmente o fluxo sanguíneo do miocárdio colateral-dependente neste modelo. Outros estudos também sugeriram que a hipotensão induzida por isoflurano pode reduzir a perfusão miocárdica, mas o verdadeiro roubo coronariano não ocorreu quando a pressão de perfusão coronariana foi mantida. Investigações subseqüentes com os novos anestésicos voláteis sevoflurano e desflurano mostraram que essas drogas também não reduziram ou anormalmente redistribuíram o fluxo sanguíneo colateral coronariano. Portanto, apesar das preocupações iniciais, os anestésicos voláteis foram posteriormente mostrados como vasodilatadores coronários relativamente fracos que são incapazes de causar roubo coronário sob a grande maioria das condições clínicas.

Contrário à hipótese de que o uso de anestésicos voláteis possa ser potencialmente deletério em alguns pacientes com doença arterial coronariana, muitas investigações laboratoriais e clínicas realizadas desde a resolução da controvérsia sobre roubo coronariano demonstraram de forma convincente que os anestésicos voláteis protegem o coração contra lesão por isquemia e reperfusão. Além dos estudos anteriormente citados sugerindo que o halotano e o enflurano exerceram efeitos anti-isquêmicos, o halotano também mostrou preservar a função contrátil e a integridade ultraestrutural durante a parada cardioplégica. Este último estudo foi de interesse considerável, porque esses dados indicaram que o halotano foi capaz de exercer um efeito cardioprotetor completamente independente de melhorias no equilíbrio da demanda de oxigênio do miocárdio.

Além disso, o halotano, enflurano, desflurano, e sevoflurano demonstraram reduzir o dano miocárdico quando administrado durante a reperfusão após oclusão coronariana prolongada ou parada cardioplégica. Outro estudo mostrou que a preservação de concentrações de fosfato de alta energia foi acoplada aos efeitos protetores do enflurano. O isoflurano e o desflurano não deprimiram, mas aumentaram modestamente a função diastólica do ventrículo esquerdo durante a oclusão coronariana aguda em cães. Halotano, enflurano, isoflurano, e sevoflurano mostraram melhorar a recuperação funcional de corações isolados submetidos à isquemia e reperfusão global.

O halotano e o isoflurano aumentaram acentuadamente a recuperação da função contrátil regional do miocárdio atordoado in vivo. Halotano e isoflurano reduziram o tamanho do infarto do miocárdio em cães, e esta ação benéfica foi encontrada a persistir apesar da interrupção do anestésico volátil antes da oclusão da artéria coronária. O miocárdio agia como se tivesse “lembrado” a exposição anterior ao agente volátil. Esse fenômeno foi denominado pré-condicionamento induzido por anestesia (APC) e foi caracterizado por uma fase de memória de curto prazo semelhante à observada durante o pré-condicionamento isquêmico (PCI).

O pré-condicionamento induzido por anestesia também foi descrito em outras espécies animais, incluindo ratos e coelhos. A eficácia da APC conferida pelo isoflurano para reduzir o tamanho do infarto mostrou ser dose-dependente em ratos, um modelo animal com fluxo colateral coronário mínimo. Altas concentrações de isoflurano também podem ter maior eficácia para proteger o miocárdio durante

condições de baixo fluxo sanguíneo colateral coronariano no miocárdio de cães. Da mesma forma, isoflurano e sevoflurano preservaram, de forma dose-dependente, a viabilidade de miócitos cardíacos isolados durante a isquemia. Demonstrou-se que o isoflurano provoca efeitos cardioprotetores após a descontinuação por 15 min ou 30 min antes da oclusão da artéria coronária em ratos e coelhos ou cães, respectivamente.

Em contraste, o sevoflurano não exerceu ações anti-isquêmicas após um período de washout de 30 min. Tomados em conjunto, estes dados sugerem que o período de memória associada com o APC pode ser diferente entre os anestésicos voláteis e entre espécies. Curiosamente, descobertas recentes mostraram que o isoflurano reduziu o dano miocárdico quando administrado 24 horas antes da oclusão e reperfusão da artéria coronária em corações de coelhos in vivo. O pré-tratamento com isoflurano também preservou a viabilidade das células endoteliais e musculares lisas vasculares 12–48 h após a lesão induzida por citocinas. Portanto, os anestésicos voláteis também produzem uma fase tardia (ou seja, uma segunda janela) de proteção miocárdica semelhante à CPI.

Além disso, o sevoflurano reduziu a duração de um breve episódio isquêmico necessário para proteger contra o infarto durante o PCI. O sevoflurano também melhorou a cardioproteção quando administrado 24 horas após um estímulo inicial do IPC. Esses achados importantes mostraram que a administração de um anestésico volátil combinado com um breve evento isquêmico protege sinergicamente o miocárdio contra danos subseqüentes.

Dados adicionais sobre os efeitos de agentes voláteis na circulação coronariana também contrastam com as conclusões implicadas pela hipótese de roubo coronariano. Esses resultados indicaram que os agentes voláteis certamente não são deletérios, mas podem exercer ações benéficas na perfusão colateral coronária ao miocárdio isquêmico. Demonstrou-se que os anestésicos voláteis produzem vasodilatação coronária ativando os canais de K ATP ou afetando favoravelmente a homeostase intracelular do Ca²⁺ no músculo liso vascular. O halotano atenuou as reduções na perfusão colateral coronariana associadas à oclusão coronariana aguda e também melhorou a relação oferta-demanda de oxigênio miocárdico no miocárdio colateral-dependente. Além disso, o halotano reduziu as mudanças cíclicas no fluxo sanguíneo coronariano e impediu o

desenvolvimento de trombos plaquetários na presença de uma estenose crítica da artéria coronária. O sevoflurano aumentou o fluxo sanguíneo colateral para o miocárdio isquêmico quando a pressão de perfusão foi mantida.

O sevoflurano também melhorou a recuperação funcional da reatividade vascular coronariana e da liberação de óxido nítrico em corações isolados após isquemia global. Por fim, os anestésicos voláteis atenuada de neutrófilos e da agregação das plaquetas e morte celular induzida por citoquinas também inibiu após lesão de isquemia-reperfusão in vitro. Os resultados desses estudos coletivamente mostram que a proteção contra lesão de isquemia e reperfusão pode ser pelo menos parcialmente baseada em efeitos favoráveis de agentes voláteis na perfusão coronariana.

Os mecanismos precisos responsáveis pela proteção induzida por anestésicos voláteis contra lesão isquêmica permanecem incertos, apesar do extenso estudo. Embora esteja claro que os anestésicos voláteis podem melhorar indiretamente as relações de suprimento / demanda de oxigênio miocárdico ou aumentar a perfusão colateral coronariana, é igualmente claro que essas ações não são inteiramente responsáveis pelos efeitos anti-isquêmicos desses agentes. Essa afirmação é enfatizada pelos achados que mostram que os anestésicos voláteis conferiram proteção durante a parada cardioplégica e durante a reperfusão, condições nas quais as relações de suprimento / demanda de oxigênio miocárdico desempenham pouca ou nenhuma função.

Da mesma forma, isoflurano e sevoflurano aumentaram a viabilidade de miócitos cardíacos isolados, e sevoflurano e desflurano melhoraram a contratilidade do músculo cardíaco isolado exposto à isquemia simulada. Esses resultados foram inicialmente atribuídos a reduções nas excessivas concentrações intracelulares de Ca^{2+} durante a isquemia e reperfusão produzidas pela inibição parcial da atividade do canal de Ca^{2+} . Entretanto, essa hipótese relativamente genérica do Ca^{2+} não abordou os mecanismos precisos nem forneceu uma visão mais profunda dos processos intracelulares pelos quais os anestésicos voláteis exercem efeitos protetores no coração intacto.

4.2 CANAIS K ATP

As vias de transdução de sinal envolvidas no APC têm notável semelhança com as responsáveis pelo IPC. É hipotetizado que os anestésicos voláteis estimulam um gatilho que inicia uma cascata de eventos que levam à ativação de um efetor que é responsável pela resistência a lesões. Até à data, tipo de adenosina receptores, proteína quinase C (PKC), ligação inibidora nucleótido guanina (G i) proteínas, ROS, e mitocondrial e sarcolema K ATP (mito K ATP e sarc K ATP, respectivamente) canais foram mostrados para mediar APC. Os canais de KATP são complexos heteromultiméricos contendo um canal de potássio para dentro (K ir) e um receptor de sulfonilureia (SUR). Farmacológicas e recombinantes técnicas indicam que sarc K ATP e Mito K ATP canais são compostos da K ir / SUR2A e K ir 6.1 / SUR1 isoformas,, respectivamente.

A abertura do canal K ATP foi inicialmente implicada como o efetor central durante a APC, similar aos achados durante os estudos dos mecanismos responsáveis pela IPC. Isoflurano e sevoflurano preservada viabilidade do miocárdio em um modelo celular de isquemia, e este efeito protector foi abolida pelo Mito selectiva K ATP antagonista do canal-hidroxidecanoato (5-HD), mas não o sarc K selectiva de ATP antagonista do canal de HMR-1098. O isoflurano, sevoflurano, e desflurano, mas não o halotano, aumentaram a recuperação da força contrátil das trabéculas auriculares humanas isoladas após hipóxia e reoxigenação. O K ATP não seletivoglibenclamida bloqueador de canal (glibenclamida) ou 5-HD inibiu este efeito protector. O HMR-1098 também atenuou as ações benéficas produzidas pelo sevoflurano em átrios humanos isolados. O glibureto bloqueou a recuperação aumentada da função contrátil produzida pelo isoflurano no miocárdio atordoado in vivo. Reduções no tamanho do infarto do miocárdio canino produzidas pelo isoflurano e os efeitos poupadores de ATP deste agente também mostraram estar bloqueados pela glibenclamida.

A 5-HD também inibiu o pré-condicionamento pelo isoflurano em ratos e coelhos. Tanto o 5-HD quanto o HMR-1098 aboliram os efeitos protetores do desflurano contra a lesão de isquemia e reperfusão em cães, apoiando um papel tanto para os canais mito K ATP quanto para sarc K ATP na APC. Em contraste, outro estudo mostrou que o HMR-1098 não modificou o pré-condicionamento induzido por desflurano em átrios humanos isolados in vitro. Portanto, continua a

existir alguma controvérsia sobre a contribuição relativa dos canais sarc K ATP e mito K ATP na APC.

Experimentos realizados *in vitro* cuidadosamente realizados sugerem que os anestésicos voláteis são capazes de modificar a atividade do canal KATP . O isoflurano estimulou a corrente de K⁺ para fora através dos canais de KATP do sarc em miócitos ventriculares isolados durante o clampeamento do patch. Os anestésicos voláteis também reduziram a sensibilidade do canal sarc K ATP à inibição por ATP, aumentando assim a probabilidade de estado aberto. Em contraste, outros resultados de patch-clamp sugeriram que agentes voláteis isoladamente não abriram os canais de KATP. O isoflurano não afetou a corrente do canal sarc K ATP em células atriais humanas e também inibiu o sarc KATividade do canal de ATP em miócitos ventriculares de coelho.

No entanto, alguns anestésicos voláteis foram capazes de melhorar a corrente do canal sarc K ATP, facilitando a abertura do canal após a ativação inicial. Abertura do canal sarc K ATP potenciado com isoflurano na presença do desacoplador mitocondrial-dinitrofenol, o abridor de canal K ATP pinacidil, e a proteína genisteína inibidora da proteína tirosina quinase (PTK) em um modelo de clamp patch de célula inteira. Ativação de PKC, receptores de adenosina, e fosfatidilinositol quinase parecia ser necessário que esse processo ocorresse. O isoflurano também abriu diretamente os canais de KATP do sarc durante a acidose intracelular, uma condição conhecida durante a isquemia. Estes dados sugerem que os anestésicos voláteis não podem interagir directamente com SARC K ATP canais, mas em vez disso pode afectar outros elementos de sinalização que modulam sarc K ATP a actividade de canal. Em contraste com os achados com o isoflurano, o halotano não teve efeito sobre os aumentos induzidos pelo pinacidil na corrente do canal sarc KATP e até inibiu a corrente do canal KATP que havia sido ativada ao máximo pelo dinitrofenol. A especificidade anestésica para APC continua a ser bem caracterizada, embora estudos como estes sugiram diferenças importantes na eficácia podem existir entre os agentes individuais.

A capacidade dos anestésicos voláteis de abrir diretamente os canais mito K ATP também foi examinada. Isoflurano e sevoflurano aumentaram a oxidação das flavoproteínas mitocondriais, um índice da atividade do canal mito KATP , em miócitos cardíacos de cobaias. Este processo foi inibido por 5-HD. A fluorescência

da flavoproteína pode não ser totalmente específica para a abertura do canal mito KATP, mas também se demonstrou que o isoflurano ativa diretamente os canais mito de KATP reconstituídos em bicamadas lipídicas. Em contraste com esses achados intrigantes, Zaugg et al. Demonstraram recentemente que, embora o isoflurano ou o sevoflurano não tenham aumentado diretamente a oxidação de flavoproteínas em miócitos ventriculares de ratos, esses agentes voláteis potencializaram aumentos na fluorescência produzida pelo diazóxido do agonista seletivo do canal de KATP do mito. Estes resultados sugerem que os anestésicos voláteis podem não abrir diretamente, mas sim atuar para preparar os canais KATP , melhorando assim sua capacidade de abrir em resposta a um agonista.

Os canais Sarc K ATP também podem estar ligados à função da membrana interna mitocondrial. Por exemplo, as ERO geradas pelas mitocôndrias podem atuar para abrir os canais de KATP do sarc. Ativação do sarc K ATP induzida por dinitrofenola corrente de canal foi reversível e acompanhada de oxidação de nicotinamida adenina dinucleotídeo, sugerindo a existência de interferência entre os canais mito KATP e sarc KATP. Tomado como um todo, a preponderância de provas recolhidas até agora implica que os anestésicos voláteis não necessariamente abrir diretamente K ATP canais, mas em vez privilegiada a ativação desses canais em ambos sarcolemal e membranas mitocondriais.

Os canais de potássio sensíveis a trifosfato de adenosina nas células musculares lisas vasculares têm demonstrado ser reguladores essenciais do tônus vascular coronariano quando a produção de ATP é reduzida. A vasodilatação coronariana induzida por anestésico volátil foi atenuada pela gliburida, indicando um importante papel dos canais de KATP nesse processo. Estes dados sugerem que as acções benéficas de agentes voláteis durante a isquemia do miocárdio pode ser parcialmente atribuído a uma maior fornecimento de oxigénio mediada através de K ATP vasodilatação coronária dependente do canal. No entanto, o sevoflurano aumentou o fluxo sanguíneo colateral coronário na presença de gliburida in vivo, indicando que os anestésicos voláteis aumentam a perfusão colateral independente da ativação do canal KATP . De fato, os aumentos na perfusão colateral induzidos por sevoflurano foram recentemente demonstrados como resultado do potássio regulado por Ca^{2+} e não da ativação do canal KATP. Com base nesses achados e resultados obtidos em miócitos cardíacos isolados, onde o fluxo sanguíneo não é um

fator, parece altamente improvável que a proteção miocárdica produzida por anestésicos voláteis esteja relacionada apenas a alterações favoráveis no tônus vascular coronariano mediadas pelos canais de KATP.

4.3 RECEPTORES ACOPLADOS À PROTEÍNA G

Os anestésicos voláteis podem ativar vias de sinalização paralelas ou redundantes que envolvem a abertura do canal KATP para gerar uma resposta celular fisiologicamente significativa. A ativação seqüencial de vários elementos intracelulares dentro de uma determinada via de transdução pode facilitar a amplificação do sinal e a interação entre outros sistemas de sinalização redundantes.

O pré-tratamento com toxina pertussis aboliu qualquer redução no tamanho do infarto produzido pelo isoflurano, indicando que as proteínas G_i estão ligadas às vias de transdução de sinal que mediam a APC. Em contraste, a toxina pertussis não alterou os efeitos benéficos da abertura direta do canal de KATP produzida pelo nicorandil. Esses dados apoiam fortemente a alegação de que os anestésicos voláteis modulam a atividade do canal KATP através da sinalização do segundo mensageiro.

A proteção induzida pelo halotano contra o infarto foi completamente abolida pelo bloqueio do receptor A da adenosina. O antagonista não seletivo do receptor de adenosina (p-sulfofenil) -theophylline aboliu o pré-condicionamento induzido por isoflurano em coelhos. O seletivo um antagonista do receptor de ciclopentil dipropilxantina parcialmente atenuou os efeitos benéficos de isoflurano em canino miocárdio atordado. O papel dos receptores de adenosina na APC também foi identificado no miocárdio atrial direito humano isolado in vitro. O isoflurano eliminou o aumento da adenosina intersticial durante os períodos repetitivos de oclusão e reperfusão da artéria coronária, utilizando uma técnica de microdiálise. Esses achados sugerem que a preservação do ATP e a conseqüente redução da liberação de adenosina no interstício ocorrem durante a anestesia com isoflurano. Além disso, os dados indicam que os agentes voláteis podem tanto ativar diretamente os

receptores A_1 quanto aumentar indiretamente a sensibilidade do receptor A_1 à diminuição das concentrações endógenas de adenosina.

Esses resultados também foram semelhantes aos observados durante o IPC ou o pré-condicionamento farmacológico induzido por bimakalim. A preservação da viabilidade dos miócitos cardíacos durante a isquemia produzida por anestésicos voláteis também foi sensível ao receptor de adenosina e à inibição da proteína G_i em ratos.

A estimulação do δ um receptor -opiáceos foi mostrado para produzir um efeito cardioprotector que é abolida pelos antagonistas opióides selectivos ou K_{ATP} bloqueadores dos canais. As fases aguda e retardada de IPC também são mediados pela activação da δ um receptor -opiáceos. Resultados recentes indicaram que a administração combinada de isoflurano e agonistas seletivos do receptor opiáceo δ TAN-67 ou BW373U86 potencializou a abertura do canal K_{ATP} e aumentou a proteção contra lesão de isquemia e reperfusão miocárdica. Administração combinada de isoflurano e morfina, um agonista do receptor μ com δ propriedades agonistas do receptor, também reduziu a extensão do infarto do miocárdio em um grau maior do que qualquer droga sozinho. Esse efeito benéfico mostrou-se mediado pelos canais mito K_{ATP} e receptores opióides. Curiosamente, o antagonista opioide não seletivo, naloxona, aboliu o pré-condicionamento induzido pelo isoflurano. Esses dados intrigantes sugerem uma ligação importante entre os anestésicos voláteis e a família opióide de receptores acoplados à proteína G. Outro estudo recente também indicou que o halotano inibiu competitivamente o local de ligação ao ligando dos receptores acoplados à proteína G. O bloqueio dos receptores adrenérgicos demonstrou abolir o pré-condicionamento induzido por desflurano em átrios humanos isolados mas não teve efeito sobre as ações anti-isquêmicas do sevoflurano em miócitos cardíacos isolados de ratos. De modo geral, a APC parece estar associada à ativação de vias mediadas por receptores separados que estão ligadas às proteínas G_i.

4.4 PROTEÍNAS QUINASES

Sabe-se que a translocação e a fosforilação de múltiplas proteínas quinases estão envolvidas nas vias de transdução de sinal envolvidas na proteção do miocárdio contra a morte celular após isquemia e reperfusão. Em particular, a PKC é um componente essencial das vias de sinalização associadas à preservação da viabilidade celular. A família diversificada de isoformas PKC é um grande grupo de proteínas quinases de serina / treonina que se distinguem por domínios reguladores variáveis e cofatores e também exibem diversas distribuições de tecidos e espécies. Ativação de receptores acoplados à proteína G (por exemplo, A₁, bradicinina, δ 1 opioide) estimulam a PKC durante o IPC. Os anestésicos voláteis também mostraram estimular a translocação e a atividade da PKC, possivelmente interagindo com o domínio regulatório da enzima. Inibição da PKC atenuou a recuperação da função contrátil pelo isoflurano no miocárdio atordoado canino. As ações anti-isquêmicas do halotano foram abolidas pelo antagonismo seletivo da PKC em coelhos.

As isoformas δ e ϵ da PKC foram translocadas para mitocôndrias e sarcolema, respectivamente, minutos após a interrupção do isoflurano em corações isolados de ratos. Em contraste, o isoflurano estimulou a translocação de PKC- δ e - ϵ para membranas sarcolemas e mitocondriais, respectivamente, no coração de ratos in vivo. Essas discrepâncias podem ser atribuídas a diferenças no modelo experimental ou no tempo de amostragem de tecido. A droga despolimerizadora de microtúbulos, a colchicina, preveniu reduções induzidas pelo isoflurano no tamanho do infarto do miocárdio em coelhos, sugerindo que um citoesqueleto intacto é essencial para a translocação dessas proteínas quinases.

Descobertas recentes sugerem fortemente que a ativação da PKC induzida por anestésico volátil é necessária para abrir os canais de KATP e produzir proteção miocárdica. Por exemplo, a queleritina antagonista de PKC não seletiva aboliu o aumento da atividade do canal mito KATP induzido por sevoflurano em miócitos ventriculares de ratos e preveniu a proteção contra isquemia simulada. Experimentos de patch clamp mostraram que o isoflurano não facilitou a abertura do canal de KATP em fragmentos de membrana excisados, mas aumentou a corrente do canal de KATP em uma configuração de célula inteira concomitante com a estimulação de PKC. Estas observações foram apoiadas por outros estudos mostrando que a adenosina e PKC aumentaram K ATPatividade do canal.

Locais de consenso da PKC específicos foram identificados nos canais de KATP, indicando uma base molecular para a fosforilação e ativação do canal pela enzima. A abertura do canal Mito K ATP também ocorreu após a ativação da PKC durante o IPC em corações de coelhos isolados. Em contraste, evidências recentes indicam que a 5-HD inibiu a translocação de PKC, sugerindo que a abertura do canal mito KATP pode estar a montante da ativação da PKC. Portanto, um possível sistema de alimentação entre a ativação do canal PKC e K ATP pode ocorrer durante o APC.

4.5 ESPÉCIES QUE REAGEM AO OXIGÊNIO

Grandes quantidades de EROs são liberadas durante a reperfusão do miocárdio isquêmico, que danificam as proteínas responsáveis pela homeostase intracelular, deprimem a função contrátil e produzem danos na membrana. O halotano, o isoflurano e o enflurano mostraram atenuar os efeitos tóxicos das ERO no desenvolvimento da pressão ventricular esquerda em corações isolados. O isoflurano diminuiu a geração de radicais hidroxila no coração isquêmico de ratos, e o halotano teve efeito semelhante em cães. Os efeitos protetores do sevoflurano foram associados à redução da formação de ditirosina, um marcador indireto de ROS e espécies reativas de nitrogênio. Estes resultados suportam a hipótese de que os anestésicos voláteis reduzem a liberação de quantidades deletérias de ERO associadas à oclusão e reperfusão da artéria coronária. O isoflurano também inibiu a produção de ânion superóxido por neutrófilos ativados, uma ação que ocorreu independentemente da abertura do canal KATP. Além disso, o isoflurano e sevoflurano demonstraram abolir a disfunção miocárdica induzida por neutrófilos ativados. Esses efeitos foram associados a reduções na produção de ânion superóxido e à adesão de neutrófilos ao endotélio vascular coronariano. Portanto, os anestésicos voláteis também parecem exercer ações benéficas ao inibir a lesão induzida por neutrófilos durante a reperfusão.

Em contraste com os dados que implicam um papel patológico de grandes quantidades de EROs, outras descobertas sugerem fortemente que uma variedade de estímulos pré-condicionamento, incluindo isquemia breve, abridores de canal direto de KATP, opióides e anestésicos voláteis, estimulam uma pequena explosão

de EROs que iniciam eventos de sinalização a jusante e produzem proteção contra lesões isquêmicas subseqüentes. Por exemplo, o pré-tratamento com baixas concentrações de ROS mostrou imitar as ações benéficas do IPC.

Os sequestradores de radicais livres administrados antes ou durante a isquemia breve atenuaram acentuadamente o efeito protetor do estímulo do pré-condicionamento no tamanho do infarto. Esses achados indicam que o IPC é mediado por pequenas quantidades de ROS liberadas durante o estímulo pré-condicionamento. As ações benéficas do sevoflurano contra o dano isquêmico foram abolidas pelos catadores de ânion superóxido e inibição da sintase do óxido nítrico. Esses resultados sugerem que o ânion superóxido pode atuar no desencadeamento da APC e indica ainda que o óxido nítrico pode eliminar o ânion superóxido na reperfusão para reduzir a lesão.

Os sequestradores de ERO atenuaram a redução do tamanho do infarto do miocárdio induzida pelo isoflurano em coelhos e também inibiram os efeitos benéficos da ativação direta do canal de KATP do mito. O isoflurano demonstrou aumentar diretamente a formação do ânion superóxido in vivo independente de um episódio isquêmico pelo uso da sonda fluorescente dihidroetidio e microscopia confocal a laser. Esses dados indicaram pela primeira vez que os anestésicos voláteis eram capazes de produzir pequenas quantidades de ROS que estavam correlacionadas com uma redução no tamanho do infarto do miocárdio após isquemia prolongada. Como um todo, esses relatórios fornecem evidências convincentes de que pequenas quantidades de ROS também desempenham um papel crítico na APC.

Mostrou-se que espécies reativas de oxigênio atuam como mediadores reguladores em muitos processos de sinalização que protegem as células contra o estresse oxidativo. A ativação induzida por ROS de PKC e MAPK foi implicada no pré-condicionamento isquêmico e farmacológico. O peróxido de hidrogênio ativou todos os três subtipos de MAPK em miócitos ventriculares de ratos neonatos, mas a estimulação da família p38 MAPK e a consequente fosforilação da proteína de choque térmico 25/27 pareceram ser de importância crítica durante a cardioproteção. ROS também têm mostrado activar Gu i e Gu proteínas. Descobertas recentes mostraram que a geração de ERO induzida pelo sevoflurano não foi afetada pela inibição da PKC, mas os sequestradores de EROs inibiram a

translocação da PKC induzida pelo isoflurano. Esses achados fornecem evidências indiretas ligando a produção de ROS por anestésicos voláteis à subsequente ativação de proteínas quinases implicadas na transdução de sinal responsável pela APC.

Existe uma controvérsia sobre a relação temporal entre a abertura do canal mito K ATP e a produção de ROS durante o pré-condicionamento isquêmico ou farmacológico. Embora a abertura do canal mito K ATP foi inicialmente assumido ser o fim-de-efector de IPC, a ativação do canal pode em vez desencadear de pré-condicionamento por meio da geração de ROS. A abertura do canal Mito K ATP produzida por agonistas seletivos gera ROS que parecem ser essenciais para a ativação da MAPK e também são necessários para efeitos benéficos no miocárdio. O agonista do canal mito K ATP, o diazóxido, causou a oxidação da laranja **MitoTracker** da sonda ROS (Molecular Probes, Eugene, OR) e melhorou a viabilidade celular após hipóxia e reoxigenação *in vitro*. Essas ações foram atenuadas pelo pré-tratamento com captadores de 5-HD ou ROS. Portanto, os efeitos protetores dos agonistas do canal mito K ATP podem ocorrer como consequência do desencadeamento por ERO, que subsequentemente reduz a lesão miocitária, incluindo a liberação de grandes quantidades desses intermediários reativos durante a lesão de reperfusão.

A morfina aumentou a viabilidade dos cardiomiócitos e a intensidade de fluorescência da sonda sensível ao peróxido de hidrogênio, **2'7'-diclorofluorescina**. Essas ações foram abolidas pelo pré-tratamento com 5-HD, sugerindo que a ativação dos canais mito K ATP pelos opioides resulta na produção de EROs. Por outro lado, outros estudos indicaram que as ERO modulam a atividade do canal mito K ATP para fornecer um efeito benéfico, sugerindo indiretamente que os canais mito K ATP também podem funcionar como um efetor final do pré-condicionamento. Por exemplo, o ânion superóxido gerado pela xantina oxidase ativou os canais de K ATP do miocárdio ventricular de bovinos reconstituídos a partir de bicamadas lipídicas. Lebuffe et al. demonstraram que as ROS podem servir como um gatilho ao abrir o canal mito K ATP, que subsequentemente geram ERO e óxido nítrico adicionais, ambos necessários para o pré-condicionamento em miócitos neonatais de pinto isolados. Portanto, se a abertura do canal mito K ATP serve como um gatilho ou efetor do pré-condicionamento isquêmico ou farmacológico permanece

incerto. No entanto, a interação aparentemente complementar entre os canais ROS e mito KATP sugere a intrigante possibilidade de existirem laços de retroalimentação positiva entre esses elementos que contribuem para a proteção miocárdica.

Também fica claro se volátil Mito induzida por anestésico K ATP abertura do canal precede ou segue a produção de ROS. O pré-tratamento com 5-HD ou os sequestrantes ROS N-acetilcisteína ou N-2-mercaptopropionil glicina antes da administração de isoflurano aboliu a geração de ROS in vivo. Em contraste, a administração de 5-HD após a descontinuação do isoflurano, mas antes da isquemia prolongada, atenuou parcialmente esse efeito. Estes dados sugerem que a abertura do canal mito K ATP atuou como um gatilho da APC, gerando ROS.

Por outro lado, outra investigação recente conduzida em corações isolados de cobaias mostrou que a geração de ERO induzida por sevoflurano não foi inibida pela 5-HD antes da isquemia. Portanto, os achados experimentais permanecem equívocos em apoio à hipótese de que a abertura do canal mito K ATP é o principal desencadeador de APC.

Espécies reativas de oxigênio derivadas da cadeia respiratória mitocondrial têm desempenhado papéis importantes durante o IPC ou o pré-condicionamento farmacológico. O inibidor do complexo III, myxothiazol, bloqueou a geração de ROS induzida por hipóxia ou acetilcolina e aboliu o pré-condicionamento em miócitos cardíacos isolados de pintinhos. A fonte precisa de produção de ROS induzida por anestésicos voláteis ainda não foi estabelecida, mas os agentes voláteis mostraram anteriormente inibir os complexos de cadeias de transporte de elétrons I e II das mitocôndrias cardíacas.

Curiosamente, a inibição do complexo I induzida por sevoflurano foi atenuada pelo cloreto de porfirina do metoxidador de superóxido dismutase mimético Mn (III) tetraquis (ácido 4-benzóico). Esses resultados sugerem que as EROs podem inibir a respiração mitocondrial através de um mecanismo de feedback positivo para amplificar o sinal de ROS para desencadear APC. Em contraste, uma investigação recente mostrou que o inibidor do complexo III, mixotiazol, mas não o inibidor do complexo I, difenileno-diônio, aboliu as reduções induzidas pelo isoflurano no tamanho do infarto do miocárdio e a geração de ROS. Esses dados preliminares indicam que o complexo III da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial pode ser a fonte de produção de ERO induzida pelo isoflurano durante a APC.

Em conjunto, é possível que os anestésicos voláteis possam modular múltiplos locais da cadeia de transporte de elétrons direta ou indiretamente via um mecanismo de feedback mediado por ROS. Apesar desses resultados convincentes, outras fontes enzimáticas potenciais de ROS (ie , nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidase, ciclooxigenase, lipoxigenase, xantina oxidase, óxido nítrico sintase, citocromo P450 184-188) podem desempenhar um papel na APC e ainda não foram excluídas deste processo.

As identidades precisas das ROS específicas envolvidas na APC ainda precisam ser definidas, e as vias de sinalização que podem ser moduladas por essas ROS também são amplamente desconhecidas. ROS ativou PKC, restaurou a contratilidade e reduziu o tamanho do infarto em corações de coelhos. O ânion superóxido também abriu os canais mito K ATP. A ativação da fosfolípide C dependente de peróxido de hidrogênio estimulou a PTK em fibroblastos embrionários de camundongos, tornando essas células resistentes ao estresse. O peróxido de hidrogênio também foi mostrado para ativar directamente G i e G as proteínas e outras quinases de proteínas envolvidas na redução da lesão celular. O peróxido de hidrogênio também pode ser convertido em outras espécies mais reativas que modificam resíduos de cisteína de proteínas G específicas, resultando em sua ativação seletiva. Resultados recentes mostraram que a administração de isoflurano produzido fluorescência de etídio em miocárdio de coelho. Dihidroetídio é oxidado pelo ânion superóxido intracelular para produzir etídio que se liga posteriormente ao DNA, amplificando ainda mais sua fluorescência.

Esses resultados sugerem fortemente que o ânion superóxido é a ROS específica envolvida no pré-condicionamento induzido pelo isoflurano. O sevoflurano também gerou ânion superóxido antes da isquemia e reperfusão em corações isolados. Alternativamente, diferentes ROS podem exercer ações opostas no mito K ATPatividade do canal. A dismutação do ânion superóxido leva à produção de EROs secundárias, incluindo peróxido de hidrogênio, radical hidroxila e peroxinitrito, e esses radicais podem diferentemente alterar a atividade do canal. Por exemplo, o ânion superóxido e o peróxido de hidrogênio aumentaram, mas o peroxinitrito diminuiu a atividade do canal de potássio regulada por Ca^{2+} . Portanto, ainda é possível que os anestésicos voláteis também possam gerar ROS diferentes do superóxido que ativam os canais mito de KATP , ou esses agentes podem inibir a

formação de intermediários, como peroxinitrito, que afetam adversamente a função do canal mito KATP . Mais pesquisas são necessárias para esclarecer esta questão.

4.6 MECANISMOS DE PROTEÇÃO

A abertura dos canais sarc K ATP foi originalmente implicada no PCI e no pré-condicionamento farmacológico, encurtando a duração do potencial de ação, reduzindo assim a sobrecarga intracelular de Ca^{2+} durante a isquemia. Entretanto, estudos subsequentes realizados após a descoberta dos canais de KATP mito indicaram que as ações anti-isquêmicas da ativação do canal KATP ocorreram independentemente da duração do potencial de ação.

No entanto, o IPC não ocorreu em camundongos deficientes em $K_{ir}6.2$, sugerindo que a presença do canal sarc de KATP ainda era necessária para a proteção do miocárdio. Apesar destes últimos dados, a maioria dos achados acumulados indicam que a preservação da função bioenergética mitocondrial que ocorre como consequência da abertura do canal mito KATP parece ser de importância crítica para a proteção contra a isquemia. Abridores farmacológicos seletivos dos canais mito de KATP (por exemplo, diazóxido) mantêm a homeostase mitocondrial de Ca^{2+} e inibem a sobrecarga de Ca^{2+} na organela.

A alteração do balanço de oxidação-redução mitocondrial pela abertura do canal mito KATP também pode atuar na promoção da proteção celular. A despolarização da membrana, o inchamento da matriz e o desacoplamento da síntese do ATP ocorrem como resultado da abertura do canal do mito KATP que pode mediar a viabilidade celular durante o IPC. A abertura do canal Mito K ATP despolariza a membrana mitocondrial interna e causa um inchamento transitório da matriz mitocondrial, resultante de uma mudança no equilíbrio iônico. Essas ações inicialmente reduzem a produção de ATP, mas, subsequentemente, estimulam um aumento compensatório na respiração que otimiza a eficácia da fosforilação oxidativa em parte por meio da regulação do volume da matriz dependente de energia. Portanto, a moderada perturbação da homeostase mitocondrial causada pela abertura do canal mito KATP (fig. 2) pode promover tolerância ao dano

isquêmico subsequente pela redução da sobrecarga de Ca^{2+} , prevenindo a ativação de vias necróticas ou apoptóticas, ou atenuando o estresse oxidativo.

A síntese de ATP mitocondrial também demonstrou ser preservada após prolongada em comparação com isquemia breve e reperfusão. Esse efeito benéfico foi abolido pela 5-HD, sugerindo que a ativação dos canais mito K ATP melhora a produção de energia mitocondrial. Acredita-se que a abertura dos canais mito K ATP preserve a permeabilidade da membrana mitocondrial externa aos precursores de ATP (por exemplo, adenosina, adenosina difosfato) e citocromo c. A estrutura do espaço intermembranar também pode ser mantida como consequência da ativação do canal mito K ATP, apesar do inchaço generalizado da matriz mitocondrial. A preservação de substratos de ATP e a estrutura mitocondrial podem facilitar a transferência de energia mais eficiente entre as mitocôndrias e o citosol imediatamente após a isquemia. Demonstrou-se recentemente que o sevoflurano preserva a síntese de ATP em mitocôndrias cardíacas isoladas obtidas durante a reperfusão precoce após isquemia in vivo, e esse efeito benéfico foi abolido pelo pré-tratamento com um sequestrador de EROs. O pré-condicionamento induzido por sevoflurano melhorou a bioenergética mitocondrial através da ativação do canal mito de K ATP em corações de cobaias isolados, conforme avaliado pela fluorescência de flavoproteínas. Portanto, parece provável que o mito K ATPa abertura do canal por anestésicos voláteis pode estar associada à preservação da função mitocondrial durante a reperfusão e, além disso, essa manutenção do desempenho mitocondrial contribui para a cardioproteção.

Experimentos conduzidos em mitocôndrias isoladas mostraram que uma quantidade desencadeadora de EROs excedendo um limiar crítico resulta em uma transição na permeabilidade da membrana interna mitocondrial e na subsequente liberação de uma explosão de ROS em um processo que foi denominado liberação de ROS induzida por ROS. Demonstrou-se que essa transição de permeabilidade mitocondrial (MPT) precede a morte celular necrótica ou apoptótica, e a glutathiona é uma defesa primária contra esse evento. Estes dados sugerem que os anestésicos voláteis ou outro mito K ATPOs agonistas dos canais podem prevenir o MPT de uma forma sensível ao oxidante, mas esta hipótese intrigante ainda tem que ser testada. A abertura de um poro MPT usando o agonista atractilosídeo durante a reperfusão foi recentemente mostrada para abolir IPC e pré-condicionamento induzido por

diazóxido em corações de ratos isolados. Esses achados sugerem que a inibição da abertura do poro do MPT pode representar um efetor distal responsável pelo pré-condicionamento, enquanto a ativação do mito KATP funciona como um gatilho ou mediador. Mais recentemente, corações de coelhos pré-tratados com desflurano antes da isquemia e reperfusão exibiram resistência à abertura do poro de MPT. Futuras investigações são necessárias para delinear o papel do MPT durante o APC.

A sobrecarga citosólica e mitocondrial de Ca^{2+} durante a isquemia e reperfusão prolongada tem demonstrado estar associada a dano mitocondrial e morte celular miocárdica. O pré-condicionamento isquêmico e induzido por sevoflurano mostrou reduzir a sobrecarga citosólica de Ca^{2+} e melhorar a recuperação da função contrátil durante a reperfusão. A administração de sevoflurano após isquemia também reduziu o Ca^{2+} citosólico e o dano miocárdico. IPC e APC atenuaram a sobrecarga de Ca^{2+} mitocondrial durante a isquemia em corações de ratos e cobaias, ações que foram abolidas por 5-HD. Esses dados sugerem que os anestésicos voláteis protegem contra a lesão de isquemia-reperfusão, pelo menos em parte, atenuando a sobrecarga de Ca^{2+} citosólico e mitocondrial através de um mecanismo dependente do canal KATP mito. Os anestésicos voláteis também foram exibidas para suprimir sarcoplasmático retículo Ca^{2+} libertar e deprimir miofilamentos Ca^{2+} sensibilidade. Portanto, a modulação do retículo sarcoplasmático para reduzir a sobrecarga celular de Ca^{2+} e as alterações da sensibilidade do Ca^{2+} ao miofilamento sob condições de excesso de Ca^{2+} têm sido implicadas na cardioproteção. As ações inibitórias dos anestésicos voláteis no canal de Ca^{2+} dependente de voltagem também são bem conhecidas, e reduções na sobrecarga de Ca^{2+} citosólico e mitocondrial durante a lesão de isquemia e reperfusão também podem ocorrer por meio desse mecanismo.

4.7 PROTEÇÃO MIOCÁRDICA EM CONDIÇÕES CLÍNICAS

Dados experimentais convincentes em vários modelos animais em relação aos efeitos protetores dos anestésicos voláteis continuam a ser traduzidos em abordagens terapêuticas para reduzir a morbidade e a mortalidade em pacientes com doença cardíaca isquêmica. No entanto, evidências acumuladas até hoje

sugerem fortemente que a APC ocorre no miocárdio humano. Insuflações e deflações repetidas, breves (60 a 90 s) de balão realizadas durante a angioplastia coronariana transluminal percutânea foram associadas a reduções progressivas na gravidade da dor torácica e na extensão do supradesnívelamento do segmento ST, diminuição da produção de lactato miocárdico e declínio na liberação de enzimas e troponinas cardíacas. Adenosine ou o nicotandil do opener do canal do KATP do mito administrada antes da primeira insuflação do balão durante angioplastia coronária transluminal percutânea também mostrou reduzir a gravidade das alterações de ST durante oclusões subsequentes.

O pré-tratamento com nicorandil antes da angioplastia coronariana transluminal percutânea também atenuou a liberação de troponina T, um indicador de necrose miocitária. Esses achados sugerem que tanto o pré-condicionamento isquêmico quanto o farmacológico podem ser obtidos durante a angioplastia coronariana transluminal percutânea. Testes consecutivos de esforço (separados por 15 min) realizados em pacientes com estenoses críticas de artéria coronária descendente anterior esquerda mostraram que sintomas anginosos, depressão do segmento ST e consumo de oxigênio no miocárdio foram reduzidos durante o segundo em comparação com o primeiro período de exercício por uma quantidade equivalente de trabalho. Esse fenômeno de “aquecimento” ocorreu independentemente da vasodilatação coronariana e também fornece evidências de CPI em humanos.

O pré-condicionamento isquêmico também foi demonstrado durante a cirurgia cardíaca em pacientes com doença arterial coronariana. Yellon et al. Utilizaram o pinçamento aórtico intermitente para produzir CPI durante cirurgia de revascularização do miocárdio (RM) e encontraram preservação aumentada do conteúdo de ATP em corações pré-condicionados em comparação com aqueles que não receberam estímulo de pré-condicionamento. Esses pesquisadores também mostraram que menos troponina T foi liberada na presença em comparação com a ausência de PCI neste modelo.

A incidência de taquiarritmias ventriculares foi reduzida após a circulação extracorpórea em pacientes submetidos a revascularização miocárdica quando foi utilizada cardioplegia sanguínea fria para preservação miocárdica. O IPC regional produzido por oclusão coronária breve também demonstrou resultar em melhor

recuperação hemodinâmica e redução da liberação de troponina I cardíaca durante a revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea. Em contraste com os achados dessas investigações, outros estudos não conseguiram mostrar que o CPI exerce efeitos benéficos durante a CRM na presença de cardioplegia e circulação extracorpórea. Portanto, embora os efeitos protetores do miocárdio da CPI tenham sido claramente identificados no laboratório experimental, mais ensaios clínicos em larga escala são necessários para demonstrar definitivamente as ações benéficas da CPI em seres humanos.

A documentação da APC em pacientes tem sido complicada por alterações na hemodinâmica sistêmica e coronariana; o uso de outros anestésicos, analgésicos ou drogas vasoativas; estados de doença preexistentes; e a influência aguda da cirurgia na homeostase cardiovascular. No entanto, o isoflurano, desflurano, e sevoflurano aumentaram a recuperação da função contrátil de trabéculas atriais humanas *in vitro* por estimulação dos receptores de adenosina e abertura dos canais de KATP. Outros estudos mostraram anteriormente um papel para os receptores de adenosina, MAPK, e ROS em outras formas de pré-condicionamento concomitante com a abertura dos canais de KATP em miócitos atriais humanos.

O isoflurano aumentou a tolerância à isquemia induzida por estimulação em pacientes com doença arterial coronariana. O isoflurano também diminuiu a liberação pós-operatória de troponina I e creatina quinase-MB em pacientes submetidos a revascularização miocárdica. Embora os resultados acima mencionados não tenham sido estatisticamente significantes, esses dados sugerem que houve redução na extensão da necrose miocárdica. A administração de isoflurano imediatamente antes do clampeamento cruzado aórtico em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio demonstrou diminuir a gravidade das alterações subsequentes do segmento ST e preservar o índice cardíaco em maior extensão do que a observada em pacientes que não receberam pré-tratamento com o anestésico volátil. A administração de enflurano antes da parada cardioplégica estimulou a recuperação da função contrátil pós-isquêmica, avaliada pelas relações área de pressão em pacientes com CRM.

O sevoflurano e o desflurano mas não o anestésico intravenoso propofol, demonstraram preservar a função miocárdica em pacientes submetidos a revascularização miocárdica, bem como reduzir a liberação de troponina I. Mais

recentemente, o pré-condicionamento com sevoflurano reduziu um marcador bioquímico de disfunção miocárdica (isto é, peptídeo natriurético N-terminal pró-cerebral) em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio concomitante com translocação de PKC- δ e $-\epsilon$. Esta evidência convincente sugere fortemente que os anestésicos voláteis exercem efeitos benéficos contra a lesão isquêmica em humanos.

Em contraste com os resultados acima mencionados, não foram observadas diferenças na PKC e na atividade p38 MAPK ou pico de liberação de troponina I entre os pacientes submetidos à parada cardioplégica na presença ou ausência de pré-tratamento com sevoflurano. As atividades de PKC, PTK e p38 MAPK foram aumentadas igualmente em ambos os grupos, sugerindo que a circulação extracorpórea e a parada cardioplégica podem produzir um efeito semelhante ao pré-condicionamento que obscureceu as ações anti-isquêmicas do sevoflurano nesse cenário.

No entanto, o sevoflurano demonstrou recentemente reduzir a lesão miocárdica em um grau maior do que o propofol em pacientes submetidos a revascularização sem CEC, 254 um cenário clínico que não requer circulação extracorpórea. A maioria das investigações conduzidas em humanos parece indicar que os anestésicos voláteis representam uma modalidade terapêutica importante para reduzir as seqüelas de isquemia miocárdica e infarto perioperatórios. Um ensaio clínico randomizado e de larga escala é claramente necessário para estabelecer esta conclusão com firmeza.

Tendo em conta os dados recentes que sugerem que o bypass cardiopulmonar e cardioplegia pode exercer um efeito protetor, um tal ensaio clínico pode ser melhor realizada em pacientes submetidos a cirurgia sem CEC ou aqueles com doença das artérias coronárias documentada submetidos a cirurgia não cardíaca. 4 Além disso, nenhum estudo clínico mostrou que o uso de anestésicos voláteis em pacientes com doença arterial coronariana contribui para a redução da morbidade cardíaca ou mortalidade perioperatória. Estudos multicêntricos adicionais também precisam ser conduzidos para identificar o impacto relativo da APC no resultado clínico.

5 ANGIOPLASTIA PARA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Angioplastia e técnicas relacionadas são conhecidas como intervenção coronariana percutânea (ICP). A angioplastia é um procedimento no qual uma seção estreita da artéria coronária é ampliada. A angioplastia é menos invasiva e tem um tempo de recuperação mais curto do que a cirurgia de o que também é feito para aumentar o fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco, mas requer cirurgia de tórax aberto. Na maioria das vezes são colocados durante a angioplastia.

Uma angioplastia é feita usando um tubo fino e macio chamado cateter. Um médico insere o cateter em um vaso sanguíneo na virilha ou no punho. O médico guia cuidadosamente o cateter através dos vasos sanguíneos até atingir a porção bloqueada da artéria coronária. O cateterismo cardíaco , também chamado de angiografia coronária, é feito primeiro para identificar quaisquer bloqueios.

5.1 STENTS

Um pequeno tubo expansível chamado stent é frequentemente inserido permanentemente na artéria durante a angioplastia. Um fio-guia muito fino está dentro do cateter. O fio-guia é usado para mover um balão e o stent na artéria coronária. Um balão é colocado dentro do stent e inflado, o que abre o stent e o coloca no lugar contra a parede da artéria. O balão é então desinflado e removido, deixando o stent no lugar. Porque o stent é mesclike, as células que revestem o vaso sanguíneo crescem através e em torno do stent para ajudar a protegê-lo.

O implante de stent segue a seguinte ordem:

- Abra a artéria e pressione a placa contra as paredes das artérias, melhorando assim o fluxo sanguíneo.

- Mantenha a artéria aberta após o balão ser esvaziado e removido.
- Sele qualquer lágrima na parede da artéria.
- Evite que a parede da artéria entre em colapso ou feche novamente (restenose).
- Evite que pequenos pedaços de placa se rompam, o que pode causar um ataque cardíaco.
- A colocação de stents é padrão durante a maioria dos procedimentos de angioplastia.
- O médico pode usar um stent metálico ou um stent farmacológico. Os stents farmacológicos são revestidos com medicamentos que ajudam a manter a artéria aberta após a angioplastia.

5.2 RESULTADOS APÓS O TRATAMENTO

O procedimento pode levar de 30 a 90 minutos. Mas o paciente precisa de tempo para se preparar para isso e tempo para se recuperar. Pode demorar várias horas no total.

Após a angioplastia, o paciente será transferido para uma sala de recuperação ou para a unidade coronariana. Sua frequência cardíaca, pulso e pressão arterial serão monitorados de perto e o local de inserção do cateter será verificado quanto a sangramento. O paciente pode ter uma bandagem grande ou um dispositivo de compressão em sua virilha ou braço no local de inserção do cateter para evitar sangramento. O mesmo também será instruído a manter a perna ereta se o local de inserção estiver perto da área da virilha.

O paciente provavelmente pode começar a andar dentro de 12 a 24 horas após a angioplastia.

Além disto, o paciente irá tomar medicamentos antiplaquetários para ajudar a prevenir outro ataque cardíaco ou derrame. Se o mesmo receber um stent, provavelmente tomará aspirina e outro antiagregante plaquetário, como o clopidogrel (Plavix). Agora se o o paciente receber um stent eluidor de drogas, provavelmente tomará esses dois medicamentos por pelo menos um ano. Se o paciente receber um stent metálico, o mesmo tomará os dois medicamentos por pelo menos um mês, mas talvez até um ano. Então, o paciente provavelmente vai tomar aspirina por dias a longo prazo. Se tiver um risco elevado de hemorragia, o seu médico poderá encurtar o tempo que toma estes medicamentos.

Após o procedimento, o paciente pode participar de um programa de reabilitação cardíaca. Na reabilitação cardíaca, uma equipe de profissionais de saúde fornece educação e apoio para ajudá-lo a recuperar e construir novos hábitos saudáveis, como comer direito e fazer mais exercícios. Para manter seu coração saudável e suas artérias abertas, fazer essas mudanças é tão importante quanto obter tratamento.

5.4 COMO FUNCIONA A ANGIOPASTIA

A angioplastia alivia a angina e melhora o fluxo sanguíneo para o coração. Os stents reduzem o risco de estreitamento da artéria novamente (reestenose). Se houver reestenose, outra angioplastia ou cirurgia de revascularização pode ser necessária.

Com a angioplastia, o paciente sentirá alívio da angina mais cedo do que com remédios e mudanças no estilo de vida. Mas com o tempo, ambos os tratamentos funcionam da mesma forma para aliviar a angina e melhorar a qualidade de vida.

A angioplastia pode aliviar a angina, mas não se provou que ela ajuda a viver mais do que a terapia médica. Além disso, a angioplastia não diminui o risco de ter um ataque cardíaco mais do que a terapia médica.

REFERÊNCIAS

- 1 . Lloyd-Jones D, Adams RJ, TM Brown, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Resumo executivo: doença cardíaca e estatísticas de AVC - atualização de 2010: um relatório da American Heart Association. *Circulação*. 2010; 121: 948-54.
- 2 . Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Risco da vida de desenvolver doença cardíaca coronária. *Lanceta*. 1999; 353: 89-92.
- 3 . Nichols M, N Townsend, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al. Estatísticas Europeias de Doenças Cardiovasculares. European Heart Network, Bruxelas e Sociedade Europeia de Cardiologia. Sophia Antipolis. 2012
- 4 .Infarto do miocárdio redefinido - um documento de consenso do Comitê Conjunto da Sociedade Europeia de Cardiologia / Colégio Americano de Cardiologia para a redefinição do infarto do miocárdio. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1502-13.
- 5 . Go AS, Mozaffarian D, VL Roger, Benjamin EJ, JD Berry, Borden WB, et al. Resumo executivo: doença cardíaca e estatísticas de AVC - atualização de 2013: um relatório da American Heart Association. *Circulação*. 2013; 127: 143-52.
- 6 . Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Tendências específicas de sexo no risco e prevalência de doenças cardíacas coronárias na meia idade. *Arch Intern. Med*. 2009; 169: 1762-6.
- 7 . López-Bescós L, Cosín J, Elosua R, Cabadés A, De los Reyes M, Arós F, et al. Prevalência de angina e fatores cardiovasculares nas diferentes comunidades autónomas de Espanha: estudio PANES. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52: 1045-56.

8 .Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Población con alguna enfermedad o problem de salud cronic percibido según sexo e grupo de edad. Encontro Nacional de Saúde do Instituto Nacional de Estadística (INE) 2011-2012

9 . Deedwania PC, Carbajal EV. Isquemia miocárdica silenciosa. Uma perspectiva clínica Arch Intern. Med. 1991; 151: 2373-82.

10 . Lerner DJ, Kannel WB. Padrões de morbidade e mortalidade por doença coronariana nos sexos: um seguimento de 26 anos da população de Framingham. Am Heart J. 1986; 111: 383-90.

11 . Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopausa e doença coronariana. O Estudo Framingham. Ann Intern Med. 1978; 89: 157-61.

12 . Kannel WB. Marcadores eletrocardiográficos comuns para eventos coronarianos clínicos subseqüentes. Circulação. 1987; 75 (3 Pt 2): II25-7.

13 . Vai AS, Iribarren C, Chandra M, PV Lathon, Fortmann SP, Quertermous T, et al. Terapia com estatinas e betabloqueadores e apresentação inicial da doença coronariana. Ann Intern Med. 2006; 144: 229-38.

14 . Ergin A, Muntner P, Sherwin R, Ele J. Tendências seculares na mortalidade por doenças cardiovasculares, incidência e taxas de casos fatais em adultos nos Estados Unidos. Am J Med. 2004; 117: 219-27.

15 . Dégado IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiologia da síndrome coronária agudo na Espanha: estimativa do número de casos e a tendencia de 2005 a 2049. Rev Esp Cardiol. 2013; 66: 472-81.

16 . Lopez AD, CD de Mathers, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Carga global e regional de doenças e fatores de risco, 2001: análise sistemática dos dados de saúde da população. Lanceta. 2006; 367: 1747-57.

17 . Critchley J, J Liu, Zhao D, W Wei, Capewell S. Explicando o aumento da mortalidade por doença coronariana em Beijing entre 1984 e 1999. Circulação. 2004; 110: 1236-44.

18 . Rodríguez T, M Malvezzi, L Chatenoud, Bosetti C, Levi F. Negri E, et al. Tendências na mortalidade por doenças coronarianas e cerebrovasculares nas Américas: 1970-2000. Coração. 2006; 92: 453-60.

19 . Beaglehole R, Reddy S, Leeder SR. Pobreza e desenvolvimento humano: as implicações globais das doenças cardiovasculares. Circulação. 2007; 116: 1871-3.

20 . Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Vinte e dois anos (1975 a 1997) tendências na incidência, intra-hospitalar e taxas de letalidade a longo prazo de infarto do miocárdio inicial onda Q e não-Q: uma perspectiva multi-hospitalar, toda a comunidade. J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 1571-80.

21 . Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, TM Brown, et al. Estatísticas de doenças cardíacas e derrames - atualização de 2011: um relatório da American Heart Association. Circulação. 2011; 123.e18-123.e209.

22 . Fox KA, Steg PG, Águia KA, SG Goodman, Anderson FA, Granger CB, et al. Declínio das taxas de morte e insuficiência cardíaca nas síndromes coronarianas agudas, 1999-2006. JAMA 2007; 297: 1892-900.

23 . Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de WF e outros. Sexo, apresentação clínica e desfecho em pacientes com síndromes coronarianas agudas. Uso Global de Estratégias para Abertura de Artérias Coronárias Ocultas em Síndromes Coronarianas Agudas IIb Investigadores. N Engl J Med. 1999; 341: 226-32.

24 . Fox CS, Evans JC, Larson, MG, Kannel WB, Levy D. Tendência temporal da mortalidade por doença coronariana e morte súbita cardíaca de 1950 a 1999: o Framingham Heart Study. Circulação. 2004; 110: 522-7.

25 . Ford ES, AJ Ajani, Croft JB, JJ Critchley, Labarthe DR, TE Kottke, et al. Explicando a diminuição das mortes nos EUA por doença coronariana, 1980-2000. N Engl J Med. 2007; 356: 2388-98.

26 . Reddy KS. Doença cardiovascular em países não ocidentais. N Engl J Med. 2004; 350: 2438-40.

27 . Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Doença arterial coronariana no mundo em desenvolvimento. Am Heart J. 2004; 148: 7-15.

28 . Orozco-Beltran D, Cooper RS, Gil-Guillén V, Bertomeu-Martinez V, Pita-Fernández S, Durazo-Arvizu R, et ai. Tendencias en mortalidad por infarto de miocardio. Estudio comparativo entre Espanha e Estados Unidos: 1990-2006. Rev Esp Cardiol. 2012; 65: 1079-85.

29 . Flores-Mateo G, Grau M., O'Flaherty M., Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al. Análise da diminuição da mortalidade por doença coronária em uma população mediterrânica: Espanha 1988-2005. Rev Esp Cardiol. 2011; 64: 988-96.

Medline